



Technische Universität München - Fakultät für Medizin

**Antizipation postoperativer Pankreasfisteln:
Eine Analyse präoperativer CT-Bildgebung, perioperativer Faktoren
sowie laborchemischer Parameter**

Martyna Faber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation: 1. Prof. Dr. Ihsan Ekin Demir, Ph.D.
2. Prof. Dr. Hana Algül

Die Dissertation wurde am 26.08.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 13.07.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Das Pankreas	2
1.1.1 Anatomie	2
1.1.2 Exokrine Funktion	4
1.1.3 Darstellung des Pankreas in der Computertomographie	4
1.2 Erkrankungen und operative Verfahren in der Pankreaschirurgie	7
1.2.1 Wichtige Erkrankungen des Pankreas	7
1.2.2 Operation nach Whipple	8
1.2.3 Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion	9
1.2.4 Pankreaslinksresektion	11
1.3 Die Pankreasfistel	12
1.3.1 Definition und Klassifizierung nach ISGPF	13
1.3.2 Ursache von Pankreasfisteln	15
1.3.3 Bedeutung und Konsequenz der postoperativen Pankreasfistel	16
1.4 Amylasebestimmung	17
1.4.1 Bestimmung der Amylaseaktivität aus der Drainage	17
1.4.2 Amylaseaktivität aus der Drainage als Prädiktor von Pankreasfisteln	18
1.4.3 Bedeutung des Zeitpunktes des Drainagenzuges	18
1.5 Pankreas-Stiffness	19
1.5.1 Zusammenhang zwischen Pankreas-Stiffness und Fistelbildung	19
1.5.2 Verfahren zur Pankreas-Stiffness-Bestimmung	19
1.5.3 Radiologische Detektion der Pankreas-Stiffness mit Hounsfield-Units im präoperativen CT-Bild	20
2. Fragestellung und Zielsetzung	21
3. Patienten und Methoden	22

3.1	Retrospektive Datenanalyse perioperativer Risikofaktoren	22
3.1.1	Patientenkollektiv und Patienteneinteilung	22
3.1.2	Datenakquise und Material	22
3.1.3	Geltende Definitionen im Rahmen der Arbeit	23
3.1.3.1	Der Begriff „perioperativ“	23
3.1.3.2	Pankreasfistel	23
3.1.3.3	Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo	23
3.1.3.4	ASA-Klassifikation	24
3.1.4	Erfasste Parameter und Risikofaktoren	25
3.1.4.1	Patientenbezogene Risikofaktoren	25
3.1.4.2	Operations- und therapiebezogene Risikofaktoren	25
3.1.4.3	Postoperative Komplikationen	25
3.1.4.4	Laborchemische Parameter – Amylase-Bestimmung	26
3.1.4.5	Mikrobiologische Parameter	26
3.1.5	Statistische Auswertung	26
3.2	Radiologische Datenauswertung	27
3.2.1	Radiologisches Patientenkollektiv und Material	27
3.2.2	Radiologische Bildauswertung	27
3.2.2.1	Segmentierung mit itkSNAP	28
3.2.2.2	ROI- und Histogramm-Analyse mit OsiriX und PRISM	29
3.2.2.3	Ermittlung des Pankreas-Milz-Index	30
3.2.2.4	Ausmessen des Ductus pancreaticus mit SPECTRA IDS7	30
3.2.2.5	Statistische Auswertung der radiologischen Daten	31
3.2.2.6	Zusammenfassung der radiologischen Datenanalyse	31
4.	Ergebnisse	32
4.1	Patientenkollektiv und Pankreasfistelrate	32
4.2	Patienten- und diagnosebezogene Risikofaktoren	32
4.3	Operationsbezogene Parameter	38
4.4	Postoperative Komplikationen	44
4.5	Antizipation von Pankreasfisteln mit Hilfe laborchemischer Parameter der ersten zwei postoperativen Tage	48
4.5.1	Leukozytenwerte	48
4.5.2	Amylase aus dem Serum	49

4.5.3	Amylase aus der Drainage	50
4.5.4	Tag des Drainagenzuges	52
4.5.5	Zusammenfassung der ermittelten Cut-Off-Werte	53
4.6	Radiologische Ergebnisse	54
4.6.1	Radiologisches Patientenkollektiv	54
4.6.2	Histogrammauswertung	55
4.6.3	Hounsfield-Units (Dichtewerte) in portalvenöser Phase	55
4.6.4	Pankreas-Milz-Index	55
4.6.5	Durchmesser des Ductus pancreaticus	56
5.	Diskussion	58
5.1	Patientenkollektiv und Pankreasfistelrate	58
5.2	Patientenbezogene Risikofaktoren	59
5.3	Operationsbezogene Risikofaktoren	61
5.4	Postoperative Komplikationen	64
5.5	Antizipation von Pankreasfisteln mit Hilfe laborchemischer Parameter der ersten zwei postoperativen Tage	66
5.6	Radiologischer Teil	69
5.7	Limitationen	74
6.	Schlussfolgerung	75
7.	Zusammenfassung	77
8.	Literaturverzeichnis	79
9.	Abbildungsverzeichnis	91
10.	Tabellenverzeichnis	92
11.	Danksagung	94

Abkürzungsverzeichnis

A

A	(Latein) Arteria, Deutsch: Arterie
Aa	(Latein) Arteriae, Deutsch: Arterien
ant.	(Latein) anterior, Deutsch: vorne
ASA	American Society of Anesthesiologists

B

BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise

C

cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives-Protein
CT	Computertomographie

D

d.h.	das heißt
------	-----------

E

et al.	(Latein) und andere
--------	---------------------

G

g	Gramm
---	-------

I

inf.	(Latein) inferior, Deutsch: unten
IPMN	intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
ISGPF	International Study Group on Pancreatic Fistula
ISGPS	International Study Group on Pancreatic Surgery
i.v.	intravenös

K

kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel

M

ml	Milliliter
mm	Millimeter
mPa	Millipascal
MRI	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
MRT	Magnetresonanztomographie

O

OP	Operation
----	-----------

P

PAI	(Englisch) pancreatic attenuation index
POD	(Englisch) postoperative day
post.	(Latein) posterior, Deutsch: hinten
PMI	Pankreas-Milz-Index

S

SAP	Systemanalyse und Programmentwicklung AG (Patientenverwaltungsprogramm)
sek	Sekunden
sup.	(Latein) superior, Deutsch: oben

T

TNM	Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation
-----	--------------------------------------

U

UICC	Union internationale contre le cancer
------	---------------------------------------

V

V.	(Latein) Vena, Deutsch: Vene
Vv.	(Latein) Venae, Deutsch: Venen
vs.	(Englisch) versus; Deutsch: im Vergleich zu

Z

z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Neben der Pankreaskopfresektion stellt die Pankreaslinksresektion den am häufigsten durchgeführten Eingriff innerhalb der Pankreaschirurgie dar. Trotz Weiterentwicklung der Operationstechniken und trotz intensiver Forschung gilt die postoperative Pankreasfistel weiterhin als die Achillessehne der Pankreaschirurgie. Beschriebene Pankreasfistelraten liegen weiterhin zwischen 10% und 39%, wobei die Raten nach Pankreaslinksresektionen besonders hoch sind [Diener et al., 2011; Fahy et al., 2002; Ferrone et al., 2008; Kleeff et al., 2007; Ochiai et al., 2010]. Klinisch wird die Komplikation „Pankreasfistel“ in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Pankreasfisteln können klinisch inapparent verlaufen, aber auch schwere Komplikationen nach sich ziehen, die eine interventionelle oder chirurgische Therapie zwingend erforderlich machen. Kommt es zum Austritt des aggressiven Pankreassaftes in die freie Bauchhöhle, sind arrosionsbedingte Schäden der umliegenden Strukturen zu befürchten. Besonders gefürchtet ist die arrosionsbedingte Blutung, da diese in den häufigsten Fällen auch zum Exitus letalis des Patienten führen kann.

Jedoch lässt sich anhand der klinischen Parameter nicht sicher voraussagen welche Patienten eine Fistel entwickeln könnten. Aus diesen Gründen ist die Erforschung von möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung von postoperativen Pankreasfisteln besonders wichtig. Denn nur durch deren Kenntnis ist es möglich Pankreasfisteln frühzeitig vorherzusagen, um so einen komplikationsreichen, schweren Verlauf zu verhindern

Die Antizipation von postoperativen Pankreasfisteln steht im Fokus aktueller Forschung. Diskutiert werden unterschiedliche Ansätze, die Risikopatienten möglichst früh identifizieren sollen. In den letzten Jahren konnten viele Studien zeigen, dass eine erhöhte Amylaseaktivität in der postoperativen Drainagenflüssigkeit die Ausbildung einer Pankreasfistel ankündigen und diagnostizieren kann. Es wurden Grenzwerte beschrieben, die dabei helfen sollen, den idealen postoperativen Tag für einen möglichst frühen, aber dennoch gefahrlosen, Drainagenzug zu finden [Fong et al., 2015; Israel et al., 2014; Moskovic et al., 2010; Nissen et al., 2012; Sutcliffe et al., 2012]. Hintergrund war die Umkehr von der gängigen Praxis die protektive Drainage postoperativ möglichst lange zu belassen, hin zu der Überzeugung, dass eher ein früher postoperativer Drainagenzug vor Pankreasfisteln schützt.

Ein weiterer viel erforschter Ansatz für die Genese von Pankreasfisteln betrifft die Konsistenz („Stiffness“) des Pankreasparenchyms. Vielfach wurde beschrieben, dass ein „weiches“ Pankreas ein Risikofaktor für die Entwicklung von Pankreasfisteln ist [Casadei et al., 2015; Marchegiani et al., 2017; Yamamoto et al., 2017; Yang et al., 2005]. Zwar ist dieser wichtige

Risikofaktor bekannt, doch existieren wenige im Alltag praktikable, aussagekräftige Methoden, um die Stiffness zu quantifizieren. Bislang wurde die Konsistenz subjektiv durch den Operateur während der Operation getastet. Vonnöten ist ein einfaches, bereits präoperativ zugängliches Verfahren, welches zuverlässig weiche Pankreas-Stiffness messen und objektivieren kann. Dadurch wäre es schon präoperativ möglich Risikopatienten mit weicher Parenchym-Stiffness zu identifizieren. Aktuell werden radiologische Verfahren diskutiert, die die native Phase präoperativer CT-Bildgebung nutzen, um durch Bestimmung der Hounsfield-Units die Pankreas-Stiffness zu quantifizieren [Sandini et al., 2015; Yardimci et al., 2015].

Die vorliegende Dissertationsarbeit soll einen Beitrag zur klinischen Frühdetektion und zum Monitoring von postoperativen Pankreasfisteln leisten. Neben der Identifikation von Risikofaktoren und der Ermittlung von Cut-Off-Werten für die Vorhersage von Pankreasfisteln, soll auch der Versuch unternommen werden die Pankreas-Stiffness mit Hilfe von präoperativer CT-Bildgebung zu messen. Dabei soll der Fokus auf die portalvenöse Phase der CT-Bildgebung gelegt werden.

1.1 Das Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse ist ein quer im Oberbauch liegendes Organ. Erstmals wurde sie im dritten Jahrhundert vor Christus von einem griechischen Anatomen und Chirurg namens Herophilus beschrieben [Busnardo et al., 1983]. Der Name „Pankreas“ leitet sich vom Griechischen ab und bedeutet: pán=alles, kreas=Fleisch. Aufgrund seiner exo- und endokrinen Drüsenfunktion ist das Organ die wichtigste Verdauungsdrüse des menschlichen Körpers.

1.1.1 Anatomie

Das Pankreas ist ein 13-18 cm langes Organ mit einem Gewicht von durchschnittlich 70 g bis 80 g. Es liegt im Retroperitoneum und verläuft auf Höhe des 1. bis 2. Lendenwirbelkörpers quer vom duodenalen-C bis hin zum Milzhilus [Aumüller et al., 2007]. Während die Rückfläche des Pankreas mit der hinteren Bauchwand verwachsen ist, ist die Vorderseite des Pankreas mit Peritoneum überzogen. Dieser Teil des Peritoneums bildet die hintere Begrenzung der Bursa omentalis [Benninghoff et al., 2008].

Das Pankreas wird anatomisch in vier Abschnitte eingeteilt: Pankreaskopf (Caput pancreatis), Pankreashals (Collum pancreatis), Pankreaskörper (Corpus pancreatis) und Pankreasschwanz (Cauda pancreatis) [Aumüller et al., 2007].

Der Pankreaskopf liegt im duodenalen-C und verlängert sich nach dorsokaudal in einen

Fortsatz, den *Processus uncinatus*. Dieser umgreift hakenförmig die *Vasa mesenterica superiora* an der Stelle, an der sie von der Rück- auf die Vorderfläche des Pankreas verlaufen. Der ventral der *Vasa mesenterica superiora* gelegene Parenchymstreifen wird als Pankreashals bezeichnet. Dieser markiert den Übergang zwischen Pankreaskopf- und körper. Zudem befinden sich dorsal des Pankreashalses sowohl der *Truncus coeliacus* als auch die Einmündungsstelle der *Vena lienalis* in die *Vena mesenterica superior*.

Links der *Vasa mesenterica superiora* beginnt der Pankreaskörper. Dieser geht ohne streng definierte Grenze in den Pankreasschwanz über, der bis zum Milzhilus verläuft [Aumüller et al., 2007; Benninghoff et al., 2008].

Das Pankreassekret wird über den Hauptausführungsgang des Pankreas, den *Ductus pancreaticus* (Wirsung), ins Duodenum abgegeben. Der Gang durchzieht das Organ in seiner ganzen Länge bis er, zusammen mit dem einmündenden *Ductus choledochus*, in der *Papilla duodeni major* (Vateri) im Duodenum endet [Schünke et al., 2005].

Bei etwa 40% der Menschen existiert ein zusätzlicher Pankreasgang, der *Ductus pancreaticus accessorius* (Santorini). Dieser endet in einer eigenen *Papilla duodeni minor* (Santorini) im Duodenum. Bei etwa 10% der Menschen ist es der *Ductus pancreaticus accessorius* (Santorini) der das gesamte Pankreassekret ins Duodenum ableitet. In diesen Fällen kann der *Ductus pancreaticus* (Wirsung) nur sehr klein ausgebildet sein oder sogar ganz fehlen [Benninghoff et al., 2008].

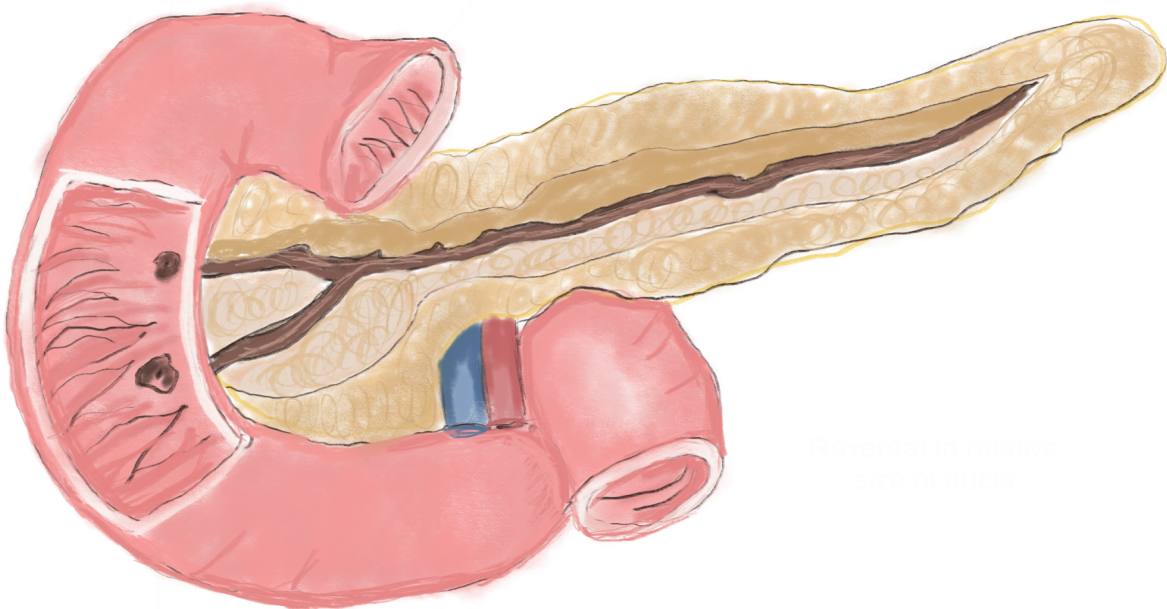


Abbildung 1: Darstellung des Pankreas, des *Ductus pancreaticus* und der *Papilla duodeni major*. In unmittelbarer Nähe das Duodenum und die *Vasa mesenterica superiora*. Eigene Darstellung durch Martyna Faber.

1.1.2 Exokrine Funktion

Das Pankreas ist eine exokrin-seröse Drüse, die aus mehreren tausend Azinuszell-Läppchen besteht. Diese produzieren täglich bis zu 2 Liter Pankreassekret. Ein Großteil des Sekrets besteht aus Proteinen. Insgesamt werden täglich bis zu 15 g davon sezerniert, wodurch die Azinuszellen des Pankreas eine der höchsten Proteinsyntheseraten des menschlichen Körpers erbringen [Klinke et al., 2010].

Grob lassen sich die über 20 verschiedenen Proteine in zwei Klassen einteilen. Dies sind zum einen die Zymogene und zum anderen die aktiven Enzyme. Zymogene sind Vorstufen von Verdauungsenzymen, die noch nicht aktiv sind. Um aktiviert zu werden, müssen sie erst im Dünndarm durch Enteropeptidasen und Trypsin proteolytisch gespalten werden. Als Beispiele für Zymogene sind verschiedene Trypsinogene, Elastasen und Carboxyproteasen zu nennen. Ihre Funktion besteht in der Hydrolyse von Peptidbindungen [Klinke et al., 2010]. Die zweite große Gruppe der sezernierten Proteine ist die Gruppe der aktiven Enzyme. Diese müssen im Vergleich zu den Zymogenen nicht erst aktiviert werden, um ihre Funktion erfüllen zu können. Sie dienen der Kohlehydrat-, Lipid- und Nukleinsäureverdauung. Wichtige Vertreter dieser Gruppe sind die α -Amylase, die Lipasen und die DNAsen. Die α -Amylase dient der Kohlehydratverdauung und wirkt über Hydrolyse der α -1,4-glykosidischen Bindungen von Stärke. Weitere wichtige Elemente des Pankreassaftes sind Wasser und Bikarbonat. Trotz der Sekretion aggressiver Verdauungsenzyme kommt es nicht zur Selbstverdauung des Pankreas. Dieser Schutz wird dadurch gewährleistet, dass die Zymogene erst im Dünndarm aktiviert werden. So wird das Pankreasparenchym selbst nicht gefährdet [Klinke et al., 2010].

1.1.3 Darstellung des Pankreas in der Computertomographie

Erkrankungen des Pankreas können ihren Ursprung sowohl im exo- als auch im endokrinen Organanteil haben. Insbesondere Erkrankungen des exokrinen Organanteils können neoplastische und chronisch-inflammatorische Prozesse auslösen, die zur Organdestruktion führen können. Im klinischen Alltag relevante Erkrankungen des Pankreas sind das Pankreaskarzinom, der Formenkreis der zystischen und endokrinen Pankreastumore sowie die akute und die chronische Pankreatitis [Arastéh et al., 2012]. Zur Stellung der richtigen Diagnose spielt die bildgebende Diagnostik des Pankreas eine wichtige Rolle. Vor allem den Schnittbildverfahren wie der (Endo-)Sonographie, der Computertomografie (CT) und der Magnetresonanztomografie (MRT) kommt im klinischen Alltag eine bedeutende Rolle zu, da diese zum Teil den Vorteil mit sich bringen, dass sie im Rahmen von interventionellen Eingriffen, z. B. bei Drainageeinlagen, eingesetzt werden können [Reiser et al., 2017]. Insbesondere nimmt die Bedeutung der Computertomographie stetig zu, so ist im Zeitraum von 2007 bis 2015 eine Zunahme der in Deutschland durchgeführten CT-Untersuchungen

von 40% zu verzeichnen [Bundesamt für Strahlenschutz, 2019].

Die Computertomographie ist ein Röntgenverfahren zur Anfertigung transversaler Bildschnitte von Gewebe und Organen. Um diese Schnitte zu erzeugen rotiert die Röntgenröhre um den Patienten. Während der Rotation geht ein schmaler, fächerförmiger Röntgenstrahl von der Röntgenröhre aus. Die Röntgenstrahlen durchdringen das Gewebe und werden dadurch abgeschwächt. Dabei werden die Strahlen von verschiedenen Geweben unterschiedlich stark abgeschwächt. Das Ausmaß der Schwächung ist dabei abhängig von Dicke, Dichte und Ordnungszahl des durchstrahlten Gewebes sowie von der Strahlenqualität. Nachdem sich die Intensität des Röntgenstrahls durch das Durchdringen des Gewebes verändert hat, erfasst ein Detektorsystem die nun veränderten Röntgenstrahlen und wandelt diese in ein elektrisches Signal um. Aus diesen Daten können CT-Bilder rekonstruiert werden, die die abgebildeten Strukturen ohne Überlagerungen darstellen [Wetzke et al., 2009]. Das resultierende Bild wird in verschiedenen Graustufen abgebildet. Je nachdem wie stark ein Gewebe die Röntgenstrahlen abgeschwächt hat, erscheint auf dem Bild ein unterschiedlicher Grauton. Insgesamt sind so über 4000 verschiedene Grautöne generierbar [Wetzke et al., 2009]. Zur Vereinheitlichung wird das Ausmaß der Schwächung der Röntgenstrahlen durch das Gewebe auf der Hounsfield-Skala als ein Maß der Dichte beschrieben. Die Hounsfield-Einheit (HU) ist ein relativer Schwächungskoeffizient, der sich auf Wasser und Luft als Referenzgröße bezieht. Luft hat einen Wert von -1000 HU und Wasser einen Wert von 0 HU. Jedes Gewebe hat eigene spezifische HU [Möller et al., 2015]. So kann mit Hilfe der HU nicht nur das im Bild vorliegende Gewebe zugeordnet, sondern auch auf pathologische Gewebeveränderungen untersucht werden [Prokop et al., 2007; Reiser et al., 2017].

Gewebe	Hounsfield-Units
Luft	-1000
Fettgewebe	- 500
Wasser	0
Pankreasparenchym	40 ± 10
Knochen/Kompakta	> 1000

Tabelle 1: Hounsfield-Units je nach Gewebeart. Modifiziert nach Möller et al. 2015.

Die Computertomographie zählt zu den Standardverfahren bei der Pankreasdarstellung. In diesem Rahmen unterscheidet man zwischen nativen CT-Aufnahmen und Aufnahmen die erst nach der Gabe von intravenösem (i.v.) Kontrastmittel gemacht werden. Selten wird die Indikation für native Pankreas-Aufnahmen gestellt, da das Pankreas nur schwer von den umgebenden Strukturen abgrenzbar sein kann. Eine Ausnahme stellt dabei die Suche nach Kalk, Fett oder Blut dar. Diese Pathologien lassen sich auch auf einer nativen Abbildung gut abgrenzen. Jedoch wird standardmäßig für die Pankreasdarstellung eine CT mit i.v. Kontrastmittelgabe durchgeführt, da auf diese Weise Entzündungen, Tumore und abdominelle Verletzungen am besten abzuklären sind [Prokop et al., 2007]. Bei einer Untersuchung mit KM-Gabe muss noch die richtige Phase bestimmt werden. Die Phase wird definiert durch den zeitlichen Abstand zwischen KM-Gabe und tatsächlichem Beginn der CT-Untersuchung. Die arterielle Phase wird als Zeitverzögerung von 5-15 sek definiert. Bei der spärarteriellen Phase sind es 25-35 sek und bei der venösen Phase 80-90 sek. Da die Wahl der richtigen Phase den resultierenden Bildkontrast bestimmt, ist es wichtig das genaue Untersuchungsziel festzulegen. Stark durchblutete Tumoren wie z.B. neuroendokrine Pankreastumoren, als auch aktive Blutungen werden am besten in arterieller Phase dargestellt. Gesundes Pankreasparenchym zeigt in der venösen Phase die stärkste Kontrastmittelanreicherung. Soll die Leber z.B. bei Verdacht auf Metastasen eines Pankreaskarzinoms mituntersucht werden, so ist auch die venöse Phase am besten geeignet. CT-Aufnahmen des Pankreas werden meist in axialer Schnitfführung mit einer Schichtdicke von 3-5 mm generiert. Geringere Schichtdicken können mit Multi-Detektor-Spiral CT-Geräten erzielt werden [Prokop et al., 2007].

CT-gesteuerte Punktionen im Pankreasbereich dienen vor allem dem Malignitätsausschluss bei suspekten Raumforderungen oder Flüssigkeitsansammlungen. CT-gesteuerte Drainage-Einlagen dienen der Ableitung peripankreatischer Flüssigkeitsansammlungen und werden bei postoperativer Pankreasfistelbildung eingelegt [Reiser et al., 2017].

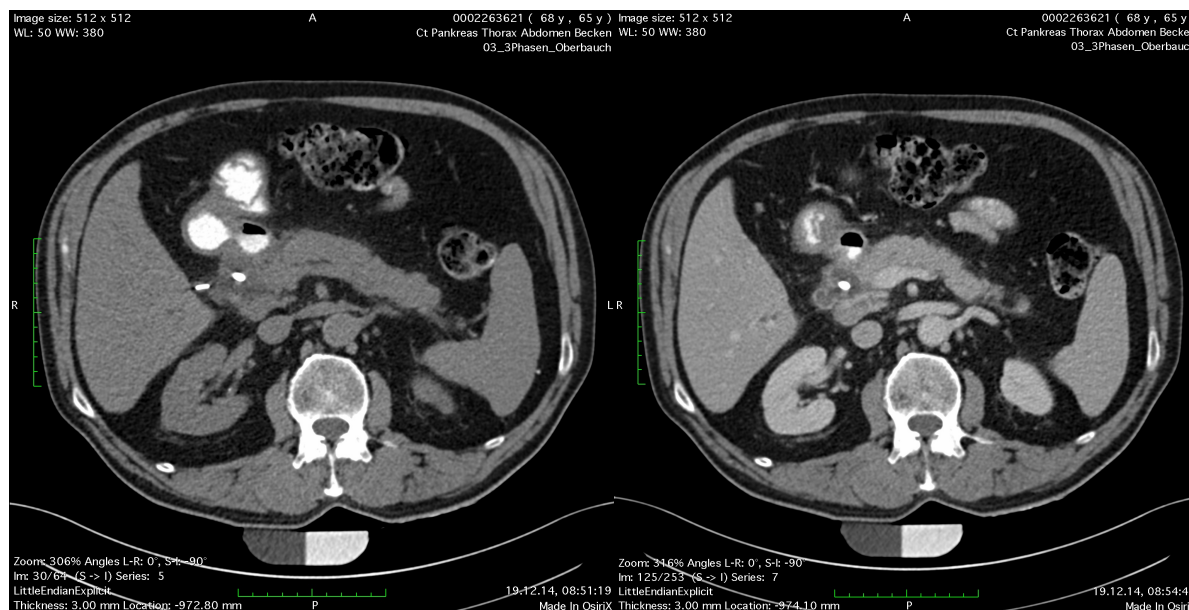


Abbildung 2: CT-Bildgebung des Pankreas in axialer Schnitfführung.

Links: native Phase. Rechts: portalvenöse Phase (Klinikum rechts der Isar).

1.2 Erkrankungen und operative Verfahren in der Pankreaschirurgie

1.2.1 Wichtige Erkrankungen des Pankreas

Erkrankungen des Pankreas können ihren Ursprung sowohl im exo- als auch im endokrinen Organanteil haben. Besonders die Erkrankungen des exokrinen Organanteils können chronisch-inflammatorische Prozesse verursachen, die den Ursprung einer chronischen Pankreatitis darstellen. Die Erkrankung hat eine Inzidenz von 2-4/100000 Einwohnern pro Jahr und betrifft häufig Patienten im vierten bis fünften Lebensjahrzehnt [Arastéh et al., 2012]. Oft ist die chronische Pankreatitis die Folge von chronischem Alkoholabusus, seltener tritt sie hereditär auf. Neben der konservativen Therapie besteht in bestimmten Fällen die Indikation zu einer operativen Therapie, bei der eine Pankreasteilresektion erfolgen muss. Befindet sich der Prozess im Bereich des Pankreasschwanzes, empfiehlt sich eine Linksresektion. Handelt es sich um Prozesse im Kopfbereich eignen sich OP-Verfahren wie die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion oder eventuell eine Whipple-OP.

Viele neoplastische Prozesse erfordern eine primär operative Therapie. Bei der intraduktal papillär muzinösen Neoplasie (IPMN) handelt es sich um einen intraduktal wachsenden Tumor, der unterschiedliche Malignitätsgrade aufweisen kann. Deshalb stellt die chirurgische Resektion einen Hauptpfeiler der Therapie dar. Da diese Läsionen meistens im Pankreaskopf liegen, ist die hier am häufigsten gewählte Operationsmethode die Whipple-OP [Müller et al., 2016/2017].

Einen besonderen Stellenwert hat das Pankreaskarzinom, die dritthäufigste Tumorentität des Gastrointestinaltrakts. Jährlich versterben in Deutschland etwa 10000 Menschen an den

Folgen dieser Erkrankung [Müller et al., 2016/2017]. Meistens sind 70- bis 80-Jährige betroffen, die in der Anamnese Nikotinabusus, Alkoholabusus, chronische Pankreatitiden oder genetische Mutationen aufweisen können. Histologisch werden exokrine, endokrine und azinäre Karzinome unterschieden. Die häufigste Entität ist dabei das duktales Adenokarzinom. Die operative Therapie kann dabei kurativ erfolgen, wie es oft in lokalen Tumorstadien oder bei Papillenkarcinomen der Fall ist. Auch in palliativen Situationen kann eine Operation in Form der Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder einer Gastroenterostomie indiziert sein [Müller et al., 2016/2017].

1.2.2 Operation nach Whipple

Die partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple, kurz Whipple-OP, besteht aus einer Resektion des Pankreaskopfes, des kompletten Duodenums, der Gallenblase, des Ductus choledochus und aus einer Teilresektion des Magens. Zusätzlich erfolgt eine Lymphadenektomie im Bereich benachbarter Gefäße und Strukturen. Dazu zählen der Truncus coeliacus, die Vasa mesenterica superiora und der retropankreatische Raum [Strasberg et al., 1997].

Die Rekonstruktion erfolgt durch eine Anastomose des verbliebenen Pankreas mit der verbliebenen Magen hinterwand (Pankreatikogastrostomie) oder am häufigsten durch eine Anastomose des Pankreas mit einer Jejunumschlinge (Pankreatikojejunostomie).

Zudem erfolgt die Anlage einer biliodigestiven Anastomose und einer Gastrojejunostomie.

In sogenannten „High-Volume-Zentren“, Krankenhäuser in denen eine bestimmte Fallzahl für einen bestimmten Eingriff jährlich erzielt wird, beträgt die perioperative Mortalitätsrate weniger als 4% [Birkmeyer et al., 1999; Gooiker et al., 2011].

Dennoch darf nicht vergessen werden, dass es sich bei der Whipple-OP um eine Radikaloperation handelt. Postoperativ kann es zum Dumping-Syndrom, zu einer Galle-Reflux-Gastritis oder zu Ulzera kommen. Modifikationen der klassischen Kausch-Whipple-OP können diese postoperativen Komplikationen mildern und so das Outcome verbessern. Im Gegensatz zur klassischen OP-Variante werden bei der pyloruserhaltenden Variante (pp-Whipple) sowohl das Antrum und der Pylorus des Magens, als auch Anteile des proximalen Duodenums erhalten. Dabei wird eine Duodenojejunostomie angelegt, um die gastrointestinale Kontinuität zu gewährleisten. Weitere Vorteile dieser Variante sind die reduzierte Operationszeit und die Verringerung des intraoperativen Blutverlustes. Beide Verfahren gelten hinsichtlich der Krankenhausmortalität und des Gesamtüberlebens als gleichwertig [Seiler et al., 2005].

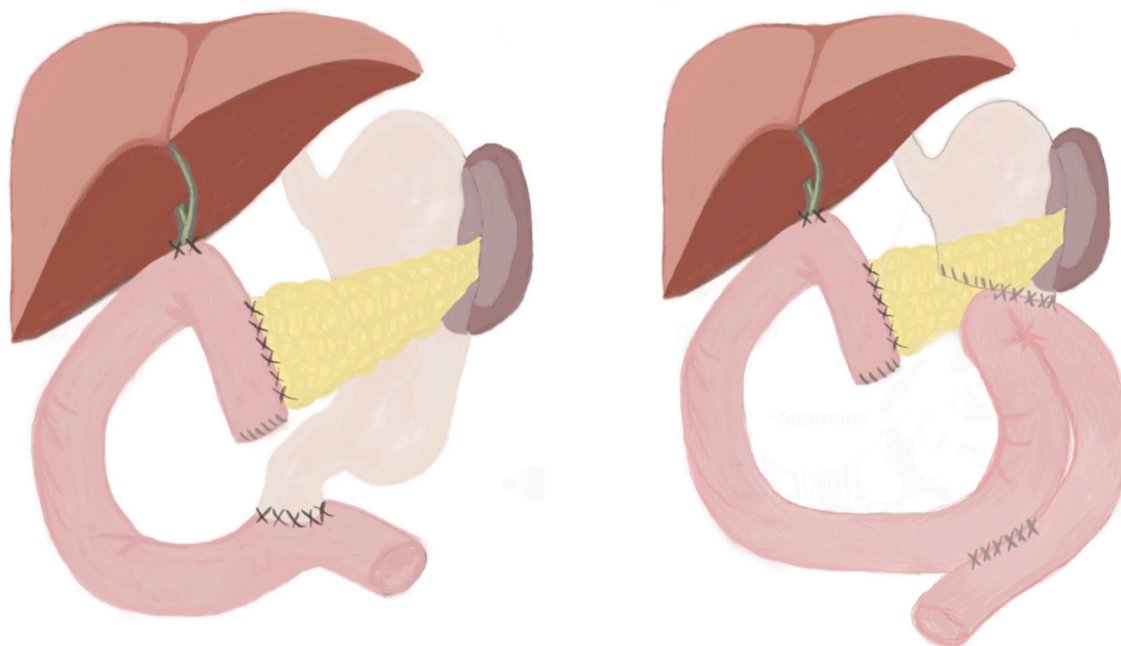


Abbildung 3: Partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple.

Links: Pyloruserhaltende Variante. Rechts: Klassische Variante. Eigene Darstellung durch Martyna Faber.

1.2.3 Duodenerhaltende Pankreaskopfresektion

Die duodenerhaltende Pankreaskopfresektion nach Beger ist ein Verfahren, das bevorzugt bei Läsionen im Pankreaskopf zum Einsatz kommt. Vor allem bei chronischen Pankreatitiden mit begleitenden, therapierefraktären Schmerzen hat sich das Verfahren bewährt, weil es ein gutes Outcome zeigt. Ein Großteil der Patienten gibt nach der Operation eine Schmerzlinderung an. Diener et al. zeigten im Rahmen einer multizentrischen Analyse, dass die Operationsmethode bezüglich der postoperativen Lebensqualität der Whipple-Operation in nichts nachsteht [Diener et al., 2017]. Die Operationsmethode sieht eine komplette Entfernung des Pankreaskopfes unter Erhalt eines dünnen Parenchymstreifens am Duodenum vor. Die Rekonstruktion erfolgt mit Hilfe einer nach Roux ausgeschalteten Jejunalschlinge [Büchler et al., 2004]. Dabei werden mehrere Varianten des Verfahrens unterschieden: Bei der duodenerhaltenden Pankreaskopfresektion nach Frey wird der dorsale Anteil des Pankreaskopfes erhalten. Zusätzlich wird der Pankreasgang longitudinal eröffnet und über eine Seit-zu-End Anastomose an das Jejunum befestigt. Bei der Modifikation nach Berner wird der Pankreaskopf nicht komplett durchtrennt, sondern „ausgeschält“ [Gloor et al., 2001].

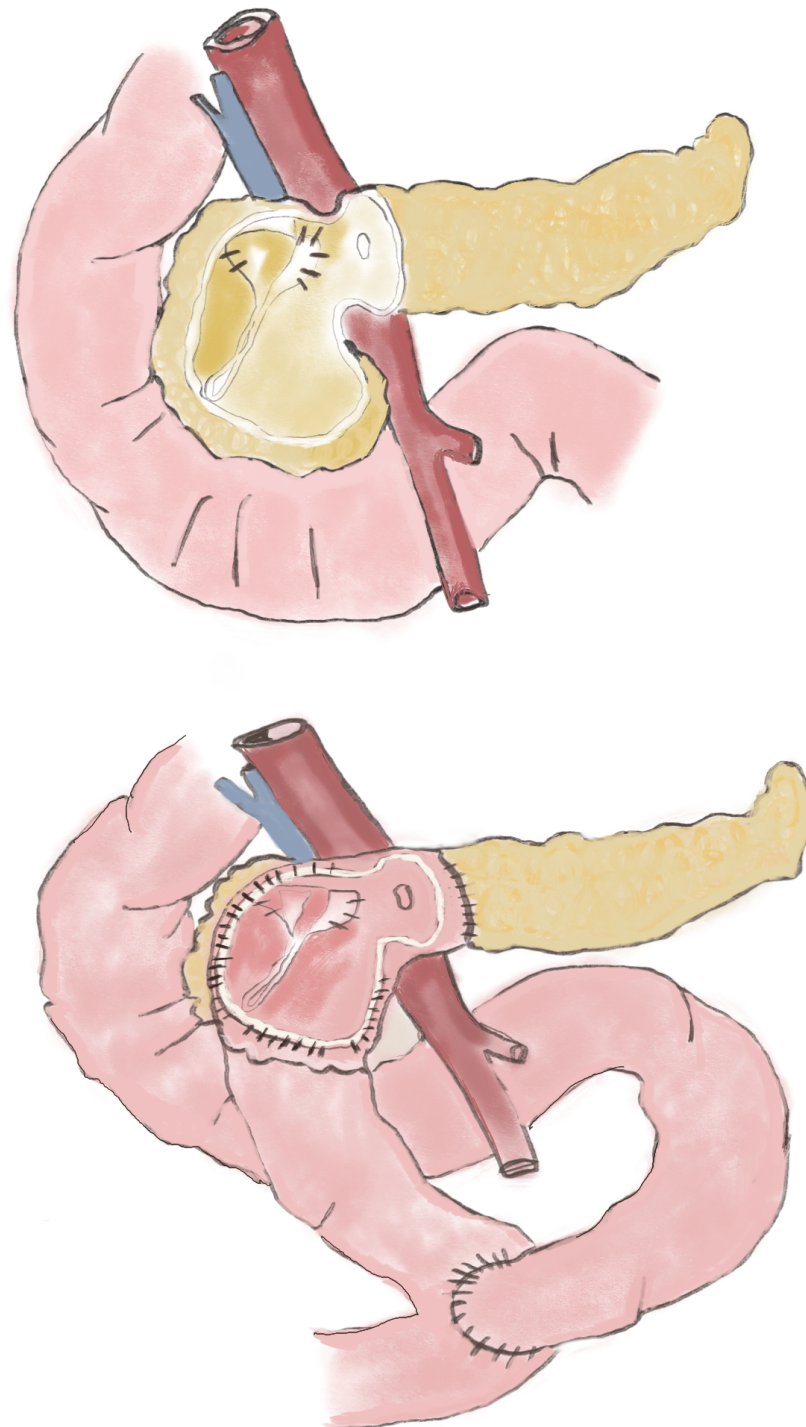


Abbildung 4: Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion.

Oben: Ausschälung des Pankreaskopfes und longitudinale Eröffnung des Pankreasganges.

Unten: End-zu-Seit-Anastomose des eröffneten Ganges und einer Jejunalschlinge.

Eigene Darstellung durch Martyna Faber.

1.2.4 Pankreaslinksresektion

Die Indikation zur Pankreaslinksresektion wird vor allem bei Prozessen des Pankreasschwanzes und des Pankreaskörpers gestellt. Auch bei therapieresistenten Schmerzen im Rahmen von chronischen Pankreatitiden hat sich das Verfahren bewährt. Etwa 70% der Pankreastumore befinden sich im Pankreaskopfbereich. Die restlichen 30% sind im Corpus- und Cauda-Bereich anzutreffen, wobei Tumore im Cauda-Bereich am seltensten sind. Diese 30% fallen in den Resektionsbereich des distalen Pankreas [Müller et al., 2016/2017]. Im Rahmen der Resektion wird das Pankreas links von der Pfortader durchtrennt. Aufgrund der engen anatomischen Lagebeziehung zur A. und V. lienalis erfolgt auch die Entfernung der benachbarten Milz. Vor allem bei malignen Prozessen erfolgt im Sinne einer adäquaten Lymphadenektomie eine Splenektomie. Zunehmend wird versucht bei benignen Prozessen milzerhaltende, oft auch laparoskopische Techniken zu verwenden [Andren-Sandberg et al., 1999]. In „High-Volume-Zentren“ kann heutzutage die Mortalitätsrate auf bis zu 5% reduziert werden. Bezüglich der Morbidität werden allerdings immer noch hohe Prozentwerte von 30-40% verzeichnet [Halloran et al., 2002]. Vor allem postoperative Pankreasfisteln und das delayed gastric emptying stellen wichtige postoperative Komplikationen dar.

Zur Verhinderung von postoperativen Pankreasfisteln spielt die Verschluss technik des Pankreasstumpfes eine entscheidende Rolle. Eine Möglichkeit stellt die Verwendung einer Handnaht dar. Nach „Fischmaul-Resektion“ mit Hilfe eines Skalpell wird zunächst der Ductus pancreaticus mit einer Umstechungsligatur verschlossen. Anschließend wird das Pankreasparenchym mit U- und Einzelknopfnähten verschlossen. Bilimoria et al. konnten zeigen, dass dies die Fistelrate senken kann [Bilimoria et al., 2003]. Eine andere Möglichkeit des Verschlusses ist die Verwendung von Staplern. 180-Grad-Stapler durchtrennen das Pankreas und verschließen es im selben Moment durch Anlage von doppelten, zueinander versetzten, Klammerreihen. Die multizentrische, randomisierte DISPACT-Studie von Diener et al. zeigt, dass es hinsichtlich der Ausbildung postoperativer Fisteln keinen Unterschied zwischen dem Stapler- und Handnahtverschluss gibt [Diener et al., 2011]. Andere Studien beschreiben den Staplerverschluss als die bessere Variante mit der niedrigeren Fistelrate [Balzano et al., 2005; Fahy et al., 2002; Tieftrunk et al., 2018]. Eine etwas aufwendigere Methode der Rekonstruktion ist die Anlage einer Pankreatikojejunostomie. Ist intraoperativ der Ductus pancreaticus nicht sondierbar oder gibt es bereits in der präoperativen Bildgebung Hinweise auf eine Obstruktion im Bereich der Papille, dann wird die Indikation zur Anlage der Anastomose gestellt. Im Vergleich zur Anlage einer Handnaht geht diese Methode mit einer längeren Operationszeit einher. In einer von Meniconi et al. durchgeführten Studie wurden beide Verschlussmöglichkeiten miteinander verglichen. Bei 12 von insgesamt 36 begleiteten Patienten wurde eine Pankreatikojejunostomie angelegt. Diese

Gruppe zeigte eine Fistelrate von 0%, wohingegen die Handnahtgruppe eine Pankreasfistelrate von etwa 29% zeigte [Meniconi et al., 2013].

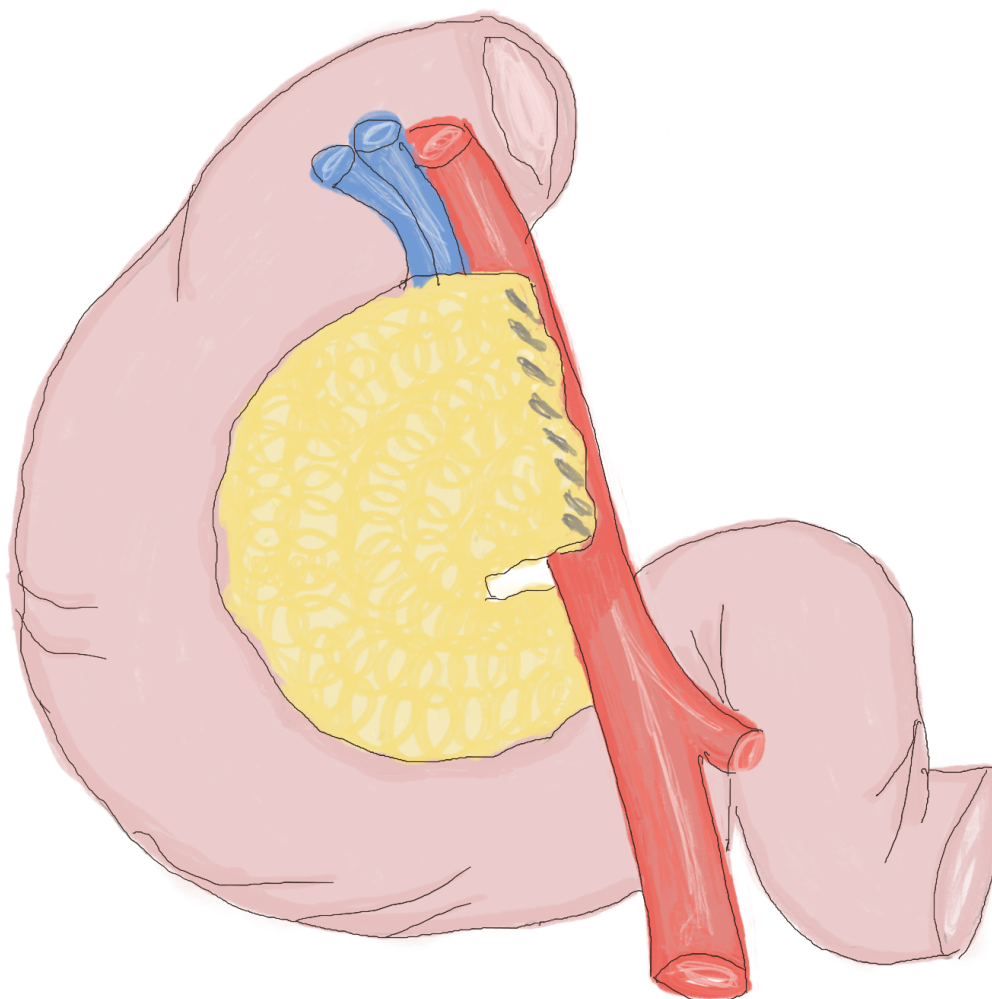


Abbildung 5: Pankreaslinksresektion. Eigene Darstellung durch Martyna Faber.

1.3 Die Pankreasfistel

Im Allgemeinen meint der Begriff „Pankreasfistel“ den Austritt von Pankreassekret in die freie Bauchhöhle. Selten kommt es zum Flüssigkeitsaustritt im Rahmen eines Bauchtraumas mit begleitender Pankreasruptur. Viel häufiger kommt es zum Austritt von Pankreassaft im Rahmen einer postoperativen Komplikation nach chirurgischer Pankreasresektion. In diesem Rahmen ist eine Insuffizienz der angelegten Anastomose (Pankreatikogastrostomie oder Pankreatikojejunostomie) oder die Insuffizienz der Pankreasstumpfnah nach Pankreaslinksresektion die häufigste Ursache.

1.3.1 Definition und Klassifizierung nach ISGPF

Es gibt viele Studien aus denen eine gewisse Unsicherheit bezüglich des genauen Terminus der Pankreasfistel hervorgeht. Oft überschneiden sich die Definitionen und die Verwendung der Begriffe Fistel, Anastomoseninsuffizienz, Pankreasinsuffizienz, Leck oder Leckage. Durch die uneinheitliche Definition schwankten die Pankreasfistelraten früher zwischen 2% und 20% [Bassi et al., 2004].

Definition von 2005

Um diesem Problem entgegenzutreten, waren es Bassi et al., die 2005 im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz eine allgemeingültige, klinisch relevante und einfach zu handhabende Definition für postoperative Pankreasfisteln vorlegten:

„Die Förderung jedweder Flüssigkeit in einer messbaren Volumeneinheit am dritten postoperativen Tag oder später mit einer Amylasekonzentration, welche höher ist, als das Dreifache der oberen, normalen Serum-Amylase-Aktivität (120 U/l), also > 360 U/l.“ [Bassi et al., 2005]. Es erfolgte eine weitere Einteilung nach Schweregrad. Je nach klinischem Zustand des Patienten und der Notwendigkeit einer invasiven Therapie wurden drei Schweregrade A, B und C unterschieden.

Pankreasfistel Grad A

Die Pankreasfistel Grad A ist dabei die leichteste Form. Die Amylasewerte aus der Drainage sind im Vergleich zu den Amylasewerten aus dem Serum um ein dreifaches erhöht. Der Patient befindet sich in einem klinischen guten Zustand und benötigt keine Therapie.

Pankreasfistel Grad B

Im Gegensatz dazu sind Patienten mit einer Fistel vom Grad B klinisch auffällig. Sie können Infektionszeichen, jedoch ohne Zeichen einer Sepsis, entwickeln. Sie benötigen meistens eine Therapie, die allerdings nicht invasiv ist.

Pankreasfistel Grad C

Die schwerste Form ist die Pankreasfistel Grad C. Die Entwicklung einer Sepsis oder einer aggressiven Arrosionsblutung durch das austretende Pankreassekret sind potenzielle Gefahren, die die Pankreasfistel Grad C für den Patienten zu einer lebensbedrohlichen Komplikation machen können. So unterscheidet sie sich von den anderen beiden Typen durch die Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention aufgrund des schlechten klinischen Zustandes des Patienten. Dabei kann es sich von einer interventionellen, CT-gesteuerten Drainageanlage bis hin zu einer Relaparotomie handeln.

Fistelgrad	Drainagen- amylase	Klinischer Zustand	Peri- pankreatische Flüssigkeit	Invasive Intervention	Aufenthalts- verlängerung
A	> 3x Serum- Amylase	gut	nein	nein	nein
B	> 3x Serum- Amylase	gut - reduziert	ja	nein	ja
C	> 3x Serum- Amylase	kritisch	ja	ja	ja

Tabelle 2: Fistelklassifikation nach ISGPF. Modifiziert nach Bassi et al. 2005.

Definition von 2016

Die Einteilung der ISGPF entwickelte sich zu einem weltweiten Goldstandard zur Einteilung von Pankreasfisteln. Basierend auf einer Literaturrecherche seit 2005, erfolgte 2016, elf Jahre nach der Ersteinteilung, eine Reevaluation und Erneuerung der Klassifikation durch die ISGPS. Die klinisch relevante postoperative Pankreasfistel wird nun als Flüssigkeitsabsonderung jeglichen Volumens definiert, die gleichzeitig mit Amylasewerten aus der Drainage einhergeht, die im Vergleich zu den Amylasewerten im Serum um ein dreifaches erhöht sind.

Zusätzliche Voraussetzung ist die Entwicklung eines klinisch relevanten Prozesses der im direkten Zusammenhang mit der Ausbildung der postoperativen Fistel steht. Folglich existiert die Pankreasfistel Grad A nach alter Definition nicht mehr, da sie klinisch nicht relevant ist. Heute spricht man nur noch von einem „biochemischen Leck“ und nicht mehr von einer Pankreasfistel Grad A.

Die Graduierung postoperativer Fisteln nach Grad B und C bleibt weiterhin existent, wird allerdings strenger geregelt. Ein Wechsel des postoperativen Managements und die Notwendigkeit einer Intervention, z.B. die Anlage einer Drainage für den Zeitraum von drei Wochen, sind nun bereits Voraussetzungen für die Gradeinteilung B. Die Gradeinteilung C setzt nun eine Relaparotomie, Organversagen oder den Tod des Patienten voraus [Bassi et al., 2017]. Das folgende Schaubild fasst die Neuerungen zusammen.

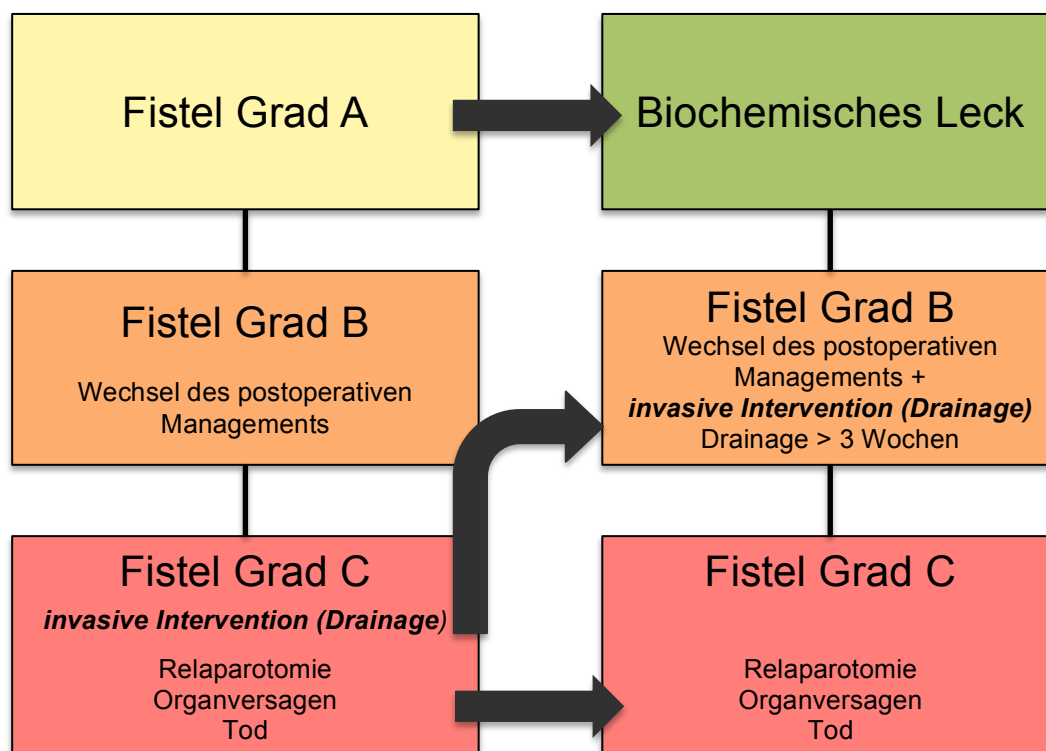


Abbildung 6: Neuerungen der ISGPS-Klassifikation von 2016. Modifiziert nach Bassi et al. 2017.

1.3.2 Ursache von Pankreasfisteln

Pankreasfisteln stellen weiterhin ein wichtiges Problem in der Pankreaschirurgie dar und stehen daher in Zentrum chirurgischer Forschung. Bekannt sind viele Faktoren, die die Entstehung von Pankreasfisteln begünstigen können. Dabei werden Faktoren unterschieden, die das Pankreas und dessen Parenchym selbst betreffen, als auch mechanische Faktoren. Als entscheidend für die Ausbildung von postoperativen Fisteln wird die Konsistenz des Pankreasparenchyms angesehen. Dabei konnten einige Studien einen Zusammenhang zwischen der „Weichheit“ des Pankreasparenchyms und der Pankreasfistelausbildung herstellen. Es wird angenommen, dass es eher zur Fistelbildung kommt, je weicher das Organ ist. Ein „hartes“, fibrosiertes Parenchym gilt hingegen als protektiver Faktor [Callery et al., 2009; Marchegiani et al., 2017; Yamamoto et al., 2017; Yang et al., 2005]. Pankreaslinksresektionen haben nachgewiesener Weise eine höhere postoperative Fistelrate als Pankreaskopfresektionen. Obwohl die Pankreaskopfresektion im Vergleich zur Linksresektion die chirurgisch anspruchsvollere Rekonstruktion mittels einer Pankreatikojejunostomie erfordert, ist die Fistelrate dennoch geringer. Eine mögliche Erklärung ist die Bedeutung des Fibroseanteils des Pankreasparenchyms an der Resektionsstelle. Das den Tumor umgebende Pankreasparenchym neigt zum fibrotischen Umbau. Bei der Pankreaskopfresektion liegt der zur Anastomose liegende Anteil des verbliebenen Pankreas distal der tumorösen Parenchymveränderung und ist daher oft fibrotisch verändert. Bei der Pankreaslinksresektion hingegen wird der resultierende

Parenchymstumpf proximal des Tumors, also im noch nicht fibrosierten Anteil, verschlossen [Pereira et al., 2012]. Hinzu kommt die Tatsache, dass der Ductus pancreaticus bei der Anlage einer Pankreatikojejuno- bzw. -gastrostomie intestinal drainiert wird. So wird der Abfluss des Pankreassekretes gefördert. Im Gegensatz dazu wird bei der Pankreaslinksresektion der Parenchymstumpf nur verschlossen, die Ableitung des Sekrets ist von einem guten Abfluss über die Papille nach vorne abhängig.

Des Weiteren spielt eine suffiziente Blutversorgung des Pankreas bei der Prävention von postoperativen Fisteln eine wichtige Rolle. Ist bei Pankreaskopfresektionen die arterielle Versorgung der Resektionsränder gewährleistet, so kommt es zur signifikanten Senkung der postoperativen Fistelrate [Strasberg et al., 2002].

Schließlich gilt die Gangweite des Ductus pancreaticus noch als entscheidender Prädiktor für die Ausbildung von Pankreasfisteln. Dabei gilt je größer der Gangdurchmesser, desto geringer die Fistelrate. Kleine Gänge mit einem Durchmesser von unter 3 mm werden mit der Ausbildung von Fisteln assoziiert, wohingegen Durchmesser über 5 mm mit einer bis zu 20% niedrigeren Fistelrate assoziiert sind [van Berge Henegouwen et al., 1997; Yamamoto et al., 2017]. Mögliche Erklärungen hierfür sind die Tatsache, dass ein größerer Ductus pancreaticus besser chirurgisch erfasst und verschlossen werden kann und die Tatsache, dass im Falle einer Anastomosenanlage das Pankreassekret und die anfallende postoperative Flüssigkeitsansammlung besser drainiert werden kann.

1.3.3 Bedeutung und Konsequenz der postoperativen Pankreasfistel

Die Pankreasfistel stellt eine therapeutische Herausforderung dar, die eine adäquate interdisziplinäre Behandlung benötigt. Je nach Fistelgrad und klinischem Zustand des Patienten sind unterschiedliche Interventionen nötig, die von einer unkomplizierten Drainageeinlage bis hin zu einer Revisionsoperation bei Arrossionsblutung reichen können. Pratt et al. untersuchten im Jahr 2007 die Einteilung der Pankreasfisteln nach ISGPF auf klinische und ökonomische Aspekte hin. Von den 176 eingeschlossenen Patienten, die einer Pankreatikoduodenektomie unterzogen wurden, entwickelten 15% eine Fistel vom Grad A, 12% eine Fistel Grad B und 3% eine Fistel Grad C. [Pratt et al., 2007]. Es konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Fistelgrad auch die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Zeit der Betreuung auf Intensivstation und die Behandlungskosten ansteigen. So ist vor allem die Entwicklung der Pankreasfistel Grad C klinisch und ökonomisch von großer Bedeutung. Die möglichen Komplikationen wie die begleitende Bakteriämie, Sepsis, hämodynamische Dekompensation und die durch das aggressive Pankreassekret verursachte Arrossionsblutung zeigen die Bedeutung des chirurgischen Forschungsthemas. Der Patient mit einer Pankreasfistel Grad C befindet sich potentiell in Lebensgefahr. Dies führt die Notwendigkeit einer adäquaten intensivmedizinischen Betreuung und Therapie direkt von Anfang an vor Augen. Die Gesamtkosten der benötigten Behandlung im Rahmen eines

Krankenhausaufenthaltes können dabei von durchschnittlichen 18000 auf 119000 US-Dollar ansteigen. Die gesteigerten Kosten erklären sich dabei durch die verlängerte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, die mit weiteren bildgebenden Untersuchungen, Laboranordnungen und Medikamenten einhergeht [Pratt et al., 2007].

Wie auch die Häufigkeitsverteilung in der Studie von Pratt et al. zeigt, sind die Fisteln vom Grad A und B im klinischen Alltag häufiger und in der Regel weniger problematisch als die selteneren, aber dafür potentiell gefährlicher verlaufenden Fisteln vom Grad C [Pratt et al., 2007]. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass bei diesen vermeintlich harmloser verlaufenden Fistelentitäten die erforderlichen weiterführenden Behandlungsmaßnahmen, der verlängerte Krankenhausaufenthalt und die verspätete Entlassung für die Patienten neben der Operation eine zusätzliche körperliche sowie psychische Belastung darstellen.

1.4 Amylasebestimmung

1.4.1 Bestimmung der Amylaseaktivität aus der Drainage

Aufgrund der Häufigkeit und der folgenreichen Schwere der postoperativen Pankreasfistel ist es wichtig diese Komplikation klinisch frühzeitig zu detektieren. Die Patienten mit dieser Verdachtsdiagnose können durch eine Verschlechterung des Allgemeinzustands auffallen. Oft sind Infektionszeichen wie eine erhöhte Temperatur, ansteigende Leukozytenwerte oder eine eitrig-sekretorische Drainage wegweisend. Drainagen führen postoperativ durch Ableitung von Sekreten zur Entlastung des Operationsgebietes. Beispiele für häufig verwendete Drainagen sind die Easy-Flow- oder die Robinsondrainage. Sowohl die Sekretqualität als auch die Sekretquantität lassen Rückschlüsse auf postoperative Komplikationen wie eine Blutung, einen infektiösen Prozess oder eine Anastomoseninsuffizienz zu [Henne-Bruns et al., 2001]. Kommt es postoperativ nach erfolgter Pankreasresektion zur Ausbildung von abdominellem Verhalt oder peripankreatischer Flüssigkeitsansammlung, ist es wichtig zu prüfen ob sich auch aggressives Pankreassekret in der Flüssigkeitsansammlung befindet. Um die Verdachtsdiagnose Pankreasfistel zu bestätigen wird neben der Serumamylase auch die Amylaseaktivität in der abgeleiteten Drainagenflüssigkeit bestimmt. Dabei spielt vor allem die Beobachtung des Verlaufs der Amylaseaktivität im Drainagensekret eine wichtige Rolle, da bei stetig steigenden Werten, in Zusammenschau mit der Klinik des Patienten, die Diagnose Pankreasfistel gestellt werden kann.

1.4.2 Amylaseaktivität aus der Drainage als Prädiktor von Pankreasfisteln

In den letzten Jahren konnten viele Studien zeigen, dass Amylasegrenzwerte aus der Drainagenflüssigkeit die Ausbildung einer Pankreasfistel vorhersagen können. Die Grenzwerte schwanken in bereits durchgeführten Studien zwischen 100 U/l und 5000 U/l [Fong et al., 2015; Molinari et al., 2007; Partelli et al., 2014]. Fong et al. beschrieben einen Grenzwert von 600 U/l für die Amylaseaktivität aus der Drainage am ersten postoperativen Tag, der klinisch relevante Pankreasfisteln vorhersagen konnte. Die eingeschlossenen Patienten wurden mit Hilfe des Grenzwertes in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe definierte sich dadurch, dass alle Patienten am ersten postoperativen Tag Amylasewerte < 600 U/l hatten. In dieser Gruppe entwickelten lediglich 0,9% eine postoperative Pankreasfistel. Die Pankreasfistelrate in der zweiten Gruppe, in der die Amylasewerte > 600 U/l waren, betrug 31,4%. Für die erste Gruppe empfiehlt die Arbeitsgruppe einen frühen Drainagezug am ersten oder zweiten postoperativen Tag [Fong et al., 2015]. Mit Hilfe der festgelegten Grenzwerte kann auch der ideale Zeitpunkt für den Drainagezug bestimmt werden [Israel et al., 2014; Moskovic et al., 2010; Nissen et al., 2012; Sutcliffe et al., 2012].

1.4.3 Bedeutung des Zeitpunktes des Drainagezuges

Die postoperative Pankreasfistel bleibt weiterhin eine gefürchtete Komplikation nach Pankreasresektionen. Aufgrund der Häufigkeit und der folgenreichen Schwere dieser postoperativen Komplikation platzieren viele Chirurgen bereits intraoperativ intraperitoneale Drainagen in das Operationsgebiet der Pankreatikojejunostomie und Pankreatikogastrostomie mit dem Ziel eine mögliche Anastomoseninsuffizienz oder eine Blutung frühzeitig zu detektieren. Durch die konstante Ableitung des austretenden Pankreassaftes soll eine Pankreasfistel verhindert werden. Vor allem die Anlage einer Pankreatikojejunostomie, eine besonders fragile Anastomose, bedarf der Anlage einer anastomosennahen Drainage [Fong et al., 2015]. Dennoch stellt die protektive Drainageanlage kein Standardverfahren dar. Gegner dieses Vorgehens sehen die Drainage selbst als potentielle Infektionsquelle oder als Verursacher einer postoperativen Pankreasfistel durch den durch die Drainage verursachten Unterdruck im Operationsgebiet [Kawai et al., 2006; Nagakawa et al., 2013; Schorn et al., 2018]. Oft wird argumentiert, dass eine postoperative, perkutane Drainageanlage mit einer minimalen Morbidität einhergeht und auch erst angelegt werden kann, wenn sich der begründete Verdacht einer Fistel ergibt [Gervais et al., 2001; Singh et al., 2004].

Als Mittelweg entwickelte sich die Strategie des frühen, kalkulierten postoperativen Drainagezuges. Bassi et al. konnten in einer prospektiv randomisierten Studie aus dem Jahr 2010 zeigen, dass der frühe Drainagezug bis zum 3. postoperativen Tag im Vergleich zu einem späteren Drainagezug nach dem 5. postoperativen Tag in einer Senkung der postoperativen Komplikationen resultiert [Bassi et al., 2010]. Auch andere Arbeitsgruppen

konnten die Vorteile eines frühen Drainagenzuges beschreiben. Kawai et al. zeigten, dass postoperative Abszesse häufiger bei Patienten auftraten, bei denen ein Drainagenzug erst am 8. postoperativen Tag vollzogen wurde. Im Vergleich dazu entwickelten Patienten, bei denen die Drainage schon am 4. postoperativen Tag entfernt wurde, seltener einen Abszess [Kawai et al., 2006].

1.5 Pankreas-Stiffness

1.5.1 Zusammenhang zwischen Pankreas-Stiffness und Fistelbildung

In der Literatur herrscht bisher Uneinigkeit über die genaue Beschreibung der Beschaffenheit des Pankreasparenchyms. Wird in einigen Arbeiten von Textur, Konsistenz, Elastizität oder Weichheit gesprochen, so wird in anderen Arbeiten der Begriff „Stiffness“ verwendet. Auch in dieser Arbeit soll im Weiteren der Begriff „Stiffness“ für die Beschreibung der Konsistenz des Pankreasparenchyms benutzt werden. Lin et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie bei 1981 Patienten mit durchgemachter Pankreaskopfresektion mögliche Risikofaktoren für die Ausbildung von postoperativen Pankreasfisteln. Die Patientengruppe mit „weichem“ Pankreasparenchym hatte dabei im Vergleich zur Gruppe mit „hartem“ Pankreasparenchym eine bis zu 20-fach höhere Fistelrate von 22.6% [Lin et al., 2004]. Auch andere Arbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen der „Weichheit“ des Pankreasparenchyms und der Tendenz zur Ausbildung von postoperativen Pankreasfisteln bestätigen. Auch ein hoher Fettgehalt trägt zu einem weichen Pankreasparenchym bei und gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von Pankreasfisteln [Casadei et al., 2015; Marchegiani et al., 2017; Yamamoto et al., 2017; Yang et al., 2005]. Hingegen weisen Patienten mit „hartem“ Pankreasparenchym ein geringeres Risiko auf eine postoperative Fistel zu entwickeln. Ein hoher Fibroseanteil des Parenchyms geht dabei mit einer härteren Pankreas-Stiffness einher und gilt daher als protektiver Faktor.

1.5.2 Verfahren zur Pankreas-Stiffness-Bestimmung

Obwohl weiches Pankreasgewebe als Risikofaktor für die Entwicklung von Pankreasfisteln angesehen wird, gibt es kein zuverlässiges, etabliertes und objektives Verfahren, um die Weichheit zu graduieren. Bisher war es der Chirurg, der im Rahmen der Operation das Organ tastete und aufgrund seiner langjährigen Erfahrung das Parenchym als eher weich oder eher hart beurteilte. Dieses Verfahren ist stark subjektiv und der Erfahrung des Operateurs unterworfen. Zudem ist es ein intraoperativer Vorgang, der im Nachhinein nicht reproduzierbar ist. Ein weiteres intraoperatives Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Pankreas-Stiffness ist die Verwendung eines Durometers. Nach Resektion des kranken Parenchymabschnittes wird das Durometer an den Pankreasstumpf gedrückt. Die dadurch

resultierende elastische Verformung des Stumpfes verursacht eine Resistenz des Parenchyms die in mPa ausgedrückt wird. In Studien konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der unterschiedlichen mPa-Werte zwischen weichem und hartem Gewebe unterschieden werden konnte. Die Ergebnisse stimmten mit der Einschätzung der Operateure bezüglich der Stiffness überein [Belyaev et al., 2010; Marchegiani et al., 2017].

1.5.3 Radiologische Detektion der Pankreas-Stiffness mit Hounsfield-Units im präoperativen CT-Bild

Vonnöten ist ein einfaches, bereits präoperativ zugängliches Verfahren, welches die Pankreas-Stiffness quantifizieren kann, um die postoperative Fistelausbildung zu antizipieren. Es ist naheliegend ein Verfahren der präoperativen Bildgebung für solch einen Zweck zu wählen, da jeder elektiv operierte Patient auch einer bildgebenden Untersuchung zugeführt wird. Dies kann entweder im Rahmen der Erstdiagnostik, des Stagings oder spätestens im Rahmen der bildgebenden OP-Vorbereitung erfolgen. Bisherige radiologische Studien beschäftigten sich zwar mit der Erforschung der Pankreas-Stiffness, doch lieferten die vorgeschlagenen Konzepte bisher nur sehr komplexe Berechnungsmethoden, die im klinischen Alltag schwer zu integrieren waren.

Yardimici et al. beschrieben 2015 eine einfache Methode, um im präoperativen CT-Bild die Pankreas-Stiffness quantifizieren zu können. In der nativen CT-Phase wurden die Schwächungswerte des dargestellten Pankreasparenchyms gemessen. Als Einheit der ermittelten Schwächungswerte wurden Hounsfield-Units gewählt, die ein Maß für die Dichte sind. Mit Hilfe von ROI-Platzierungen an sechs verschiedenen Stellen in zwei unterschiedlichen Pankreassegmenten wurden die Dichtewerte des Pankreas gemessen. Zusätzlich wurden durch gleiches Vorgehen die Dichtewerte der Milz als Referenzwert mitbestimmt. Die Milz selbst enthält kein Fett. Folglich sind die Dichtewerte der Milz unabhängig vom BMI des Patienten. Durch Division der für Pankreas und Milz ermittelten Werte wurde der „pancreatic attenuation index“ (PAI) bestimmt. Als medianer PAI wurde der Wert von 0,67 ermittelt. Patienten mit einem $PAI < 0,67$ entwickelten signifikant häufiger Pankreasfisteln als die Patienten mit einem $PAI \geq 0,67$, ($p=0,001$). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der mediane PAI als Cut-Off-Wert für die Vorhersage von Pankreasfisteln verwendet [Yardimici et al., 2015]. Ein ähnliches Ergebnis beschrieb auch die Arbeitsgruppe von Sandini et al. mit einem PAI von 0,7. Auch in dieser Studie entwickelten Patienten mit einem höheren PAI signifikant seltener Fisteln als Patienten mit einem niedrigeren PAI [Sandini et al., 2015].

2. Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist es einen Beitrag zur frühen Antizipation von postoperativen Pankreasfisteln zu leisten.

Um Pankreasfisteln schon möglichst früh, spätestens jedoch bis zum zweiten postoperativen Tag vorhersagen zu können, sollen mögliche Risikofaktoren identifiziert werden. Dabei werden sowohl patientenbezogene als auch operationsbezogene Faktoren als mögliche Risikofaktoren untersucht.

Von laborchemischen Parametern, die im Zeitraum vom OP-Tag bis zum zweiten postoperativen Tag erhoben wurden, sollen Cut-Off-Werte bestimmt werden, die eine frühe Antizipation von Pankreasfisteln ermöglichen. Die Werte des Laborparameters „Amylase aus der Drainage“ des zweiten postoperativen Tages sollen analysiert werden, um einen Cut-Off-Wert zu berechnen, der den idealen Zeitpunkt für den Drainagezug markieren soll. Dieser soll postoperativ so früh wie möglich, aber dennoch gefahrlos durchführbar sein.

Zusätzlich sollen mögliche postoperative Komplikationen, die mit der Ausbildung einer Pankreasfistel einhergehen können, untersucht werden. Der Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo soll für das untersuchte Patientenkollektiv ermittelt werden und in Bezug zu der Pankreasfistelrate gesetzt werden.

In der portalvenösen Phase der präoperativen CT-Bildgebung soll die Pankreas-Stiffness quantifiziert werden. Dies soll durch die Bestimmung der mittleren Hounsfield-Units des Pankreasparenchyms erfolgen. Ein Cut-Off-Wert der Hounsfield-Units soll eine frühe, präoperative Unterscheidung von Patienten mit hohem und niedrigem Pankreasfistelrisiko ermöglichen.

Durch ROI-Analyse des dargestellten Pankreasparenchyms sollen Histogramme zur Visualisierung der Textur hergestellt werden. Insbesondere sind dabei der Fett- und der Fibroseanteil des Parenchyms von großem Interesse. Für diesen Zweck sollen aus dem Histogramm die beiden Parameter „Skewness“ und „Kurtosis“ bestimmt werden.

Zusätzlich soll die Weite des Ductus pancreaticus im präoperativen CT-Bild gemessen werden und als möglicher Risikofaktor für die Ausbildung von Pankreasfisteln untersucht werden. Es soll ein Cut-Off-Wert für die Weite des Pankreasganges ermittelt werden, der eine bereits präoperative Unterscheidung zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Patienten ermöglicht.

3. Patienten und Methoden

3.1 Retrospektive Datenanalyse perioperativer Risikofaktoren

3.1.1 Patientenkollektiv und Patienteneinteilung

Patientenkollektiv

Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden über den Zeitraum vom 01.07.2007 bis zum 01.03.2016 alle Patienten, die eine Pankreasresektion im Klinikum rechts der Isar erhalten haben, als Studienteilnehmer eingeschlossen. Mit der Erhebung der Daten wurde erst nach Erhalt eines positiven Ethik-Votums begonnen (Protocol-No. 66/19 S).

Für die Auswahl der Patienten gelten folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Pankreasresektion in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar
- Resektionszeitraum vom 01.07.2007 bis 01.03.2016
- Vorliegen eines präoperativen CT-Abdomen (< 6 Monate vor OP-Termin)
- Vorliegen des Laborparameters „Amylase aus der Drainage“ für die ersten 2 postoperativen Tagen
- Alter \geq 18 Jahre

Patienteneinteilung

Bei der Auswertung der gesammelten Daten wurde zwischen Patienten unterschieden, die im postoperativen Verlauf eine Pankreasfistel entwickelten und denen, die keine Pankreasfistel entwickelten.

3.1.2 Datenakquise und Material

Datenakquise

Die Patientendaten wurden mit Hilfe des Klinikverwaltungsprogramms „SAP“ erhoben. Hierfür wurden besonders die Laborfunktion, der PACS-Viewer (Sectra Workstation Modell IDS 7 Version 18.2, Hersteller Sectra AB), gespeicherte OP-Protokolle und eingescannte Patientenakten genutzt. Von Patienten deren Akten noch nicht eingescannt in digitaler Form vorlagen, wurden die Originalakten aus dem Archiv des Klinikums rechts der Isar angefordert und eingesehen.

Material

Folgende Dokumente wurden bei der Datenerhebung verwendet:

- bei stationärer Aufnahme oder in der Notaufnahme erhobene Befunde
- stationäre Pflege- und Arztberichte
- prä- und postoperative stationäre Kurvendokumentation
- OP-Berichte und OP-Protokolle der im MRI durchgeführten Operationen
- postoperative Überwachungsprotokolle auf Intensivstation
- sonographische Befunde der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II und der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des MRI
- Laborbefunde des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des MRI
- Mikrobiologische Befunde des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des MRI

3.1.3 Geltende Definitionen im Rahmen der Arbeit

3.1.3.1 Der Begriff „perioperativ“

Dieser Begriff umfasst die Zeit vor (präoperativ), während (intraoperativ) und nach (postoperativ) einem operativen Eingriff. In dieser Arbeit soll der perioperative Zeitraum Folgendes erfassen: Er beginnt mit stationärer Aufnahme des Patienten für den geplanten operativen Eingriff und endet bei Entlassung des Patienten.

3.1.3.2 Pankreasfistel

Im Rahmen dieser Arbeit gilt die von der ISGPS 2016 formulierte Definition und Klassifikation einer Pankreasfistel.

3.1.3.3 Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo

Um die Schwere postoperativer Komplikationen einordnen und graduieren zu können, veröffentlichten Clavien und Dindo 2004 eine mögliche Klassifikation. Die Klassifikation wurde an einem Kollektiv von 6336 Patienten, aus 10 verschiedenen klinischen Zentren weltweit, evaluiert. Die vorgeschlagene Schweregradeinteilung korrelierte signifikant mit der Komplexität des chirurgischen Eingriffs ($p < 0,0001$) und der Länge des Krankenhausaufenthaltes ($p < 0,0001$). Heutzutage gilt die Klassifikation als Goldstandard. Der Schweregrad steigt mit Invasivität des postoperativen Therapieverfahrens an [Dindo et al., 2004].

Schweregrad	Therapieverfahren
1	Kein Bedarf
2	Pharmakologisch
3	Chirurgisch/endoskopisch/radiologisch A ohne Vollnarkose B mit Vollnarkose
4	Intensivmedizinisch A Organversagen B Multiorganversagen
5	Tod des Patienten

Tabelle 3: Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo. Modifiziert nach Dindo et al., 2004.

3.1.3.4 ASA-Klassifikation

Präoperativ setzen die meisten Narkoseprotokolle die Einschätzung des körperlichen Status voraus. Etabliert hat sich dafür die Klassifikation der American Society of Anesthesiologist (ASA). Je schwerer die Grunderkrankung des Patienten, desto höher der ASA-Score [Striebel, 2013].

ASA	Grunderkrankung
1	Keine
2	Leichte Systemerkrankung
3	Schwere Systemerkrankung
4	Schwer beeinträchtigende, lebensbedrohliche Systemerkrankung
5	Lebenserwartung < 24 h

Tabelle 4: ASA-Klassifikation. Modifiziert nach Saklad M, 1941.

3.1.4 Erfasste Parameter und Risikofaktoren

3.1.4.1 Patientenbezogene Risikofaktoren

- Patientenidentifikationsnummer (entspricht dem pseudonymisierten Namen des Patienten)
- Alter, Geschlecht und Größe
- Gewicht und Body-Mass-Index (BMI)
- Operationsdiagnose
- TNM Stadium bei maligner Grunderkrankung
- Vorerkrankungen: Hypertonus; KHK; Gefäßerkrankung; Diabetes; COPD; Zweitkarzinom; keine bekannte Vorerkrankung
- ASA-Score
- Lebensstatus zum Erhebungszeitpunkt

3.1.4.2 Operations- und therapiebezogene Risikofaktoren

- präoperative CT-Bildgebung inklusive CT-Phase (nativ/arteriell/portalvenös)
- OP-Datum, OP-Art und OP-Dauer
- Pankreaslinksresektion: Splenektomie (ja/nein); Verschlussmechanismus des Pankreasstumpfes (Stapler/Handnaht/beide Verfahren)
- Whipple-OP: Whipple-Variante (ppWhipple/klassischer Whipple); Anastomosenart (Pankreatikojejunostomie/Pankreatikogastrostomie); laparoskopisches OP-Verfahren (ja/nein)
- Absetzungsbereich des Pankreasparenchyms
- Entfernungstag der postoperativen Drainage
- Krankenhausaufenthaltsdauer
- perioperative Antikoagulation: ASS, Plavix, Marcumar, Monoemborex, Heparin, Clexane, Fraxiparin oder keine Antikoagulation

3.1.4.3 Postoperative Komplikationen

- Anzahl postoperativer Komplikationen
- Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo
- Pankreasfistel
- Pankreasfistelklassifikation nach ISGPS 2016
- Ausbildung eines abdominellen Verhaltes
- Blutungskomplikation
- Relaparotomie

3.1.4.4 Laborchemische Parameter – Amylase-Bestimmung

- Leukozyten im Serum (U/l) Tag 1-2
- Amylaseaktivität im Serum (U/l) Tag 1-2
- Amylaseaktivität in der Drainagenflüssigkeit (U/l): Tag 1-2

3.1.4.5 Mikrobiologische Parameter

- intraoperativer und/oder postoperativer Nachweis von Candida-Spezies
- intraoperativer und/oder postoperativer Nachweis von Bakterien: Citrobacter; E. coli; Enterococcus faecalis; Enterococcus faecium; Enterobacter cloacae; Klebsiella pneumoniae; Klebsiella-Spezies; Streptococcus

3.1.5 Statistische Auswertung

Alle Patientendaten wurden mit Microsoft™ Excel für Mac 2011 in Form einer Datenbank zusammengefasst und anonymisiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS Statistics Version 24 für Mac. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt, da dieser Wert durch die standardmäßige Verwendung eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Ergebnissen gewährleistet. Folglich können alle Ergebnisse mit einem p-Wert ($p < 0,05$) als statistisch signifikant angesehen werden.

Für die deskriptive Statistik wurden Lagemaße wie Mittelwert, Median und Quartile berechnet. Als Streuungsmaße wurden Minimalwert, Maximalwert und die Standardabweichung bestimmt. Die vergleichende Statistik dient in dieser Arbeit dem Vergleich von zwei Gruppen (Fistel ja/Fistel nein). Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um kategoriale Merkmale beider Gruppen im Rahmen von normalverteilten, unabhängigen Stichproben zu untersuchen. So wurde untersucht ob von der beobachteten Häufigkeit der Stichprobe auf die erwartete Häufigkeit der Grundgesamtheit geschlossen werden kann. Andere verwendete Tests waren der t-Test bei unabhängigen Stichproben, mit dem Ziel des Mittelwertvergleiches und der Levene-Test, der die Varianzen beider Gruppen miteinander vergleicht. Durch die Verwendung von nicht parametrischen Tests konnten auch die Median-Werte beider Gruppen miteinander verglichen werden.

Für die Bestimmung von Cut-Off-Werten wurden ROC-Analysen durchgeführt. In einer ROC-Kurve werden in einem Test ermittelte Wertepaare von Spezifität und Sensitivität für alle potenziell möglichen Cut-Off-Werte gegeneinander aufgetragen. Die Spezifität wird auf der Abszisse und die Sensitivität auf der Ordinate aufgetragen. Das günstigste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität liegt auf dem Punkt der resultierenden Kurve, der den geringsten Abstand zur linken Ecke des Koordinationssystems aufweist.

3.2 Radiologische Datenauswertung

3.2.1 Radiologisches Patientenkollektiv und Material

Radiologisches Patientenkollektiv

Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden über den Zeitraum vom 01.07.2007 bis zum 01.03.2016 alle Patienten, die eine Pankreasresektion im Klinikum rechts der Isar erhalten haben, als Studienteilnehmer eingeschlossen. Ein weiteres, zwingendes Einschlusskriterium war das Vorhandensein einer präoperativen CT-Bildgebung. Die bildgebende Untersuchung durfte nicht länger als 6 Monate vor dem geplanten OP-Termin stattgefunden haben.

Bildmaterial

Alle bearbeiteten Bilder waren im PACS-System des Klinikums rechts der Isar gespeichert und über die Sectra Workstation IDS 7 Version 18.2 zugänglich. Externe Bildgebung wurde in die Analyse miteinbezogen. Folgende technische Anforderungen an die Bildgebung mussten erfüllt sein:

- Pankreas und Milz vollständig im Bildausschnitt erfasst
- mindestens axiale Schnittebene mit ≤ 5 mm Schichtdicke
- Gemessener Dichtewert im Pfortaderlumen von mindestens 100 HU
- mittelweicher Rekonstruktionskernel

Atem- oder andere Artefakte, die eine Segmentierung verhindern, führten zum Ausschluss.

3.2.2 Radiologische Bildauswertung

Ziel der Arbeit ist es, die präoperative CT-Bildgebung zur Vorhersage der Auftretswahrscheinlichkeit postoperativer Pankreasfisteln einzusetzen. Folgende Ansätze sollen dabei untersucht werden:

Quantifizierung der Pankreas-Stiffness durch Bestimmung von Parametern der Röntgendichte des Pankreasparenchyms:

„Weiche“ Pankreas-Stiffness gilt als Risikofaktor für die Ausbildung von postoperativen Pankreasfisteln. Je höher der Fettgehalt des Pankreasparenchyms, desto weicher die Pankreas-Stiffness. Gleichzeitig beeinflusst der Fettgehalt des Parenchyms die Röntgendichte des Pankreasparenchyms, die umso niedriger ist, je mehr Fett im Parenchym enthalten ist. Die Röntgendichte wird in der Computertomographie in Hounsfield-Einheiten (HU, engl. „Hounsfield-Units“) ausgedrückt, die eine standardisierte und quantitative Einheit darstellen. Beispielsweise wird die Röntgendichte von Luft als -1000 definiert und die Dichte von Wasser beträgt definitionsgemäß 0. Anhand dieser Definitionen und der Kalibrierung des CT-Systems wird die Röntgendichte des durchstrahlten Gewebes als Grauton im Bild

dargestellt.

Als Referenzwert für die Auswertung gilt das - als fettfrei geltende - Milzparenchym. Durch Gegenüberstellung der gemessenen Pankreaswerte zu den Milzwerten soll die Unabhängigkeit der Ergebnisse vom BMI des Patienten gewährleistet werden.

Texturanalyse des Pankreasparenchyms mit Hilfe eines Histogramms:

Ein Histogramm ist ein Graph, der für jeden im Bild vorhandenen Grauton die Häufigkeit seines Vorkommens darstellt. In dieser Arbeit sollen aus dem Histogramm folgende Parameter ermittelt werden: „Mean“, „Skewness“ und „Kurtosis“.

Durch Ermittlung des Parameters „Mean“ werden die durchschnittlichen HU des untersuchten Pankreasparenchymabschnittes bestimmt. Durch Ermittlung der Parameter „Skewness“ und „Kurtosis“ soll auf die Gewebeeigenschaften des Pankreasparenchyms geschlossen werden.

„Skewness“ beschreibt die Art und die Stärke der Asymmetrie der Wahrscheinlichkeitsverteilung der HU. Sie beschreibt ob und wie stark die Verteilung nach rechts (positive „Skewness“) oder links (negative „Skewness“) geneigt ist. Eine negative „Skewness“ wird mit einem hohen Fettanteil assoziiert, da mehr fetthaltige und somit vom HU-Wert her negative Pixel vorkommen.

„Kurtosis“ beschreibt die Spitzigkeit der Wahrscheinlichkeitsverteilung. Eine geringe Spitzigkeit beschreibt eine relativ gleichmäßige Verteilung, wohingegen eine große Spitze extreme und gleichzeitig seltene Ereignisse charakterisiert. So kann eine Inhomogenität des Pankreasparenchyms durch bestehende Fibrose dargestellt werden.

Bestimmung des Durchmessers des Ductus pancreaticus in mm:

Ein geringer Durchmesser des Pankreashauptganges gilt als Risikofaktor für die Ausbildung von postoperativen Pankreasfisteln. Im untersuchten Patientenkollektiv soll zur Vorhersage einer postoperativen Pankreasfistel ein Cut-Off-Wert bestimmt werden.

3.2.2.1 Segmentierung mit itkSNAP

Der Begriff Segmentierung stammt aus dem Gebiet der Bildverarbeitung und beschreibt das Zusammenfassen benachbarter Datenelemente (z.B. Voxel) mit gleichem Homogenitätskriterium. ItkSNAP ist eine Anwendungssoftware, die sowohl automatische als auch manuell gesteuerte Segmentierung von CT-Datensätzen ermöglicht [Yushkevich et al., 2006]. Das zu untersuchende Organ, eine anatomische Struktur oder eine Region kann manuell oder automatisch umfahren werden. Alle durch die Umrandung eingeschlossenen Datenelemente ergeben nun eine Einheit. Die Zusammenfassung von zweidimensionalen Einheiten kann als dreidimensionales Konstrukt dargestellt werden.

Alle zu untersuchenden axialen Datensätze wurden im DICOM-Format gespeichert und der

Software ItkSNAP (Version 3) zugeführt. Segmentiert wurde jeweils der Pankreasparenchymabschnitt, der im Rahmen der Operation durchtrennt wurde. Der exakte Absetzungsrand wurde aus den OP-Protokollen der im Klinikum rechts der Isar durchgeführten Resektionen entnommen. In den meisten Fällen wurde das Pankreasparenchym auf Höhe des venösen Konfluenz der Pfortader, seltener links der Vasa mesenterica superiora abgesetzt. Ziel war die präzise Umrandung des Pankreasparenchyms, ohne Einbeziehung umgebender Strukturen, die die HU-Analyse verfälschen könnten.

3.2.2.2 ROI- und Histogramm-Analyse mit OsiriX und PRISM

„OsiriX“ ist eine Software zur Darstellung und Bearbeitung radiologischer Datensätze im DICOM-Format. Mit Hilfe des Programmes (Version 8,0 für Mac) wurden im Rahmen dieser Arbeit ROIs im vorher segmentierten Pankreasparenchymabschnitt ausgewählt. „ROI“ steht für „region of interest“ und bedeutet übersetzt „Bereich von Interesse“. Allgemein wird dieser Begriff verwendet, um einen Bereich einer Messkurve auszuwählen und diesen statistisch auszuwerten. In der medizinischen Bildgebung handelt es sich bei dem ausgewählten Bereich oft um einen zwei- oder dreidimensionalen Organabschnitt, der auf ein Merkmal untersucht werden soll. In dieser Arbeit wurden die ROIs ausgewählt, um aus dem ausgewählten Organabschnitt ein Histogramm zu erstellen. Folgende Parameter wurden nachfolgend aus dem Histogramm mit Hilfe des statistischen Programmes „PRISM Version X“ (GraphPad Software) berechnet: „Mean“, „Skewness“ und „Kurtosis“.

Im unten aufgeführten Bild ist beispielhaft eine grün markierte ROI dargestellt. Für diese Region wurde ein Histogramm erstellt.



Abbildung 7: ROI-Analyse (Klinikum rechts der Isar).

Links: Grün markierte ROI im Pankreasparenchym in portalvenöser Phase. Rechts: Histogramm für die ausgewählte ROI.

3.2.2.3 Ermittlung des Pankreas-Milz-Index

Für die Berechnung des Pankreas-Milz-Index sollen die Dichtewerte des Pankreasparenchyms den Dichtewerten des Milzparenchyms gegenübergestellt werden. Die Milz selbst enthält nominal kein Fett. Dadurch sind die errechneten Werte unabhängig vom Gewicht oder BMI des Patienten. Im Vergleich zum Pankreasparenchym ist das Milzparenchym einfacher gegenüber benachbarten Strukturen abzugrenzen. Im Vergleich zu der HU-Bestimmung des Pankreasparenchyms ist eine vorherige Segmentierung der Milz für die HU-Bestimmung nicht notwendig. Mit dem Programm SECTRA IDS7 Version 18.2 wurden in der Milz jeweils zwei ROI-Messungen an unterschiedlichen Stellen des Milzparenchyms durchgeführt. Aus beiden Werten wurde ein Mittelwert berechnet. Im nächsten Schritt wurde der Mittelwert der HU des Pankreas dem der Milz gegenübergestellt. Als Beispiel soll folgender Fall gelten:

HU Pankreas	HU Milz	Pankreas-Milz-Index
80	110	$80/110 = 0,72$

Tabelle 5: Beispiel für die Berechnung des Pankreas-Milz-Index.

3.2.2.4 Ausmessen des Ductus pancreaticus mit SECTRA IDS7

Für das Ausmessen des Ductus pancreaticus wurde die Funktion „Abstand“ des Programmes SECTRA IDS7 Version 18.2 genutzt. Im gleichen Datensatz, in dem auch die restlichen radiologischen Auswertungen gemacht wurden, wurde der Durchmesser des Ductus pancreaticus im Resektionsbereich gemessen.

3.2.2.5 Statistische Auswertung der radiologischen Daten

Für die statistische Auswertung des radiologischen Datensatzes wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 24 für Mac verwendet. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt. Für die Bestimmung von Cut-Off-Werten wurden ROC-Analysen durchgeführt.

3.2.2.6 Zusammenfassung der radiologischen Datenanalyse

Vorgehen	Programm	Ziel
Segmentierung des Resektionsbereiches des Pankreas	itkSNAP	Eingrenzung des zu untersuchenden Parenchymabschnittes, Ausschluss angrenzender Strukturen
ROI-Analyse	OsiriX	Erstellung eines Histogramms innerhalb der ROI
Histogramm-Analyse	PRISM	Mean: Mittelwert der Hounsfield-Units Skewness: Fettgehalt des Parenchyms Kurtosis: Fibrosegehalt des Parenchyms
HU-Bestimmung des Milzparenchyms	SECTRA IDS7	Referenzwert zu HU-Werten des Pankreasparenchyms
Ausmessen des Ductus pancreaticus	SECTRA IDS7	Cut-Off-Wert für die Vorhersage einer Pankreasfistel

Tabelle 6: Zusammenfassung der radiologischen Datenanalyse.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und Pankreasfistelrate

Für den Zeitraum vom 01.07.2007 bis 01.03.2016 erfüllten insgesamt 324 Patienten die Einschlusskriterien dieser Arbeit. 114 der eingeschlossenen Patienten entwickelten eine postoperative Pankreasfistel. Dies entspricht einem Anteil von 35,2%. Gemäß der ISGPS Klassifikation von 2016 waren von den insgesamt 114 Pankreasfisteln 32 biochemische Lecks (früher Grad A), 53 Fistelgrad B und 29 Fistelgrad C. 210 Patienten entwickelten keine postoperative Pankreasfistel. Das folgende Schaubild fasst die Daten zusammen:

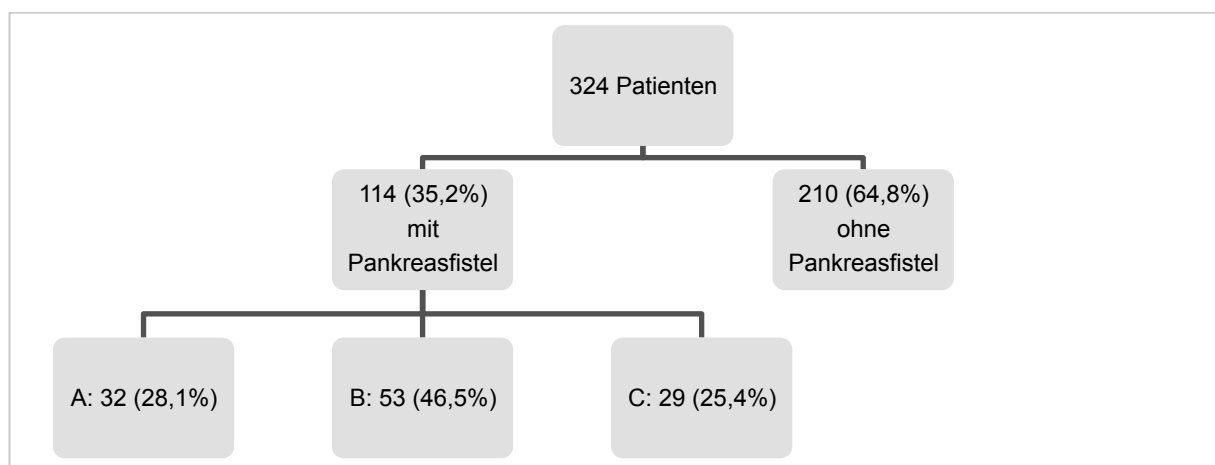


Abbildung 8: Pankreasfistelrate.

Auf das Gesamtkollektiv bezogen, entwickelten folglich 9,9% (32/324) der Patienten ein biochemisches Leck, 16,4% (53/324) eine Fistel Grad B und 9,0% (29/324) eine Fistel vom Grad C.

4.2 Patienten- und diagnosebezogene Risikofaktoren

Geschlecht und Alter:

Von den 324 eingeschlossenen Patienten waren 188 (58%) männlich und 136 (42%) weiblich. Von den insgesamt 114 Patienten, die eine postoperative Pankreasfistel hatten, waren 70 (61,4%) männlich und 44 (38,6%) weiblich.

Das durchschnittliche Patientenalter betrug 63,8 Jahre bei einer Spannweite von 23 bis 93 Jahren. In der Pankreasfistelgruppe reichte die Spannweite von 23 bis 85 Jahren, der Mittelwert lag bei 63,1 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,3 Jahren. In der Gruppe ohne Pankreasfistel reichte die Spannweite von 25 bis 93 Jahren. Der Mittelwert lag bei 64,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,6 Jahren.

Unterteilt man das Patientenkollektiv in zwei Gruppen mit dem Trennwert von 63,8 Jahren (= durchschnittliches Alter des gesamten Patientenkollektivs), so sind insgesamt 46,5% (53/114) Patienten innerhalb der Gruppe „Pankreasfistel“ jünger als 63,8 Jahre und 53,3% (61/114) Patienten älter. Innerhalb der Kohorte ohne Pankreasfistel sind 40% (84/210) jünger und 60% (126/210) älter. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Fistel(ja)/Fistel(nein)) in der Verteilung des Geschlechts ($p=0,410$), des Alters ($p=0,467$) und der Altersgruppen ($p=0,290$).

Gewicht und BMI

Insgesamt war das Gewicht von 320 Patienten bekannt. Das durchschnittliche Patientengewicht betrug 73,5 kg bei einer Spannweite von 41 bis 138 kg. In der Pankreasfistelgruppe reichte die Spannweite von 47 bis 138 kg. Der Mittelwert lag bei 76,0 kg mit einer Standardabweichung von 15,1 kg. In der Patientengruppe ohne Pankreasfistelausbildung reichte die Spannweite von 41 bis 109 kg. Der Mittelwert lag bei 72,1 kg mit einer Standardabweichung von 13,7 kg.

Der Mittelwert für den BMI betrug in der Pankreasfistelgruppe 25,9 mit einer Standardabweichung von 4,5. Der niedrigste BMI lag bei 15,5 und der höchste bei 41,7. In der Gruppe ohne Pankreasfistelausbildung betrug der Mittelwert des BMI 24,6 mit einer Standardabweichung von 4,1. Der niedrigste BMI lag bei 16,0 und der höchste bei 37,9.

Im t-Test für unabhängige Stichproben konnte für den Mittelwertvergleich beider Gruppen ein signifikantes Ergebnis mit $p=0,018$ für das Gewicht und mit einem $p=0,011$ für den BMI gezeigt werden.

Vorerkrankungen und ASA-Risikoklassifikation:

Von den 324 eingeschlossenen Patienten war bei insgesamt 46 keine Vorerkrankung aus der Anamnese bekannt. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Vorerkrankungen auf die Ausbildung von Pankreasfisteln gezeigt werden.

Bei 321 Patienten konnte die ASA-Risikoklassifikation bestimmt werden. In der Pankreasfistelgruppe wurde der Hauptanteil der Patienten mit insgesamt 61,9% (70/113) der Kategorie „ASA II“ zugeordnet. Den zweitgrößten Anteil ergab mit 27,4% (31/113) die Kategorie „ASA III“. Ähnlich verhielt es sich in der Nicht-Pankreasfistelgruppe. Die größte Fraktion mit 60,1% (125/208) bildete die Kategorie „ASA II“. Der zweitgrößte Anteil an Patienten wurde mit einem Anteil von 26,4% (55/208) der Kategorie ASA III zugeordnet.

Es konnte kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen bezüglich des ASA-Scores gezeigt werden.

	Fistel /(JA)	Fistel/(NEIN)	p-Wert
Geschlecht	n=114	n=210	0,410
weiblich	44 (38,6%)	92 (43,8%)	
männlich	70 (61,4%)	118 (56,2%)	
Alter (a)	n=114	n=210	0,467
Mittelwert	63,1	64,2	
Range	23,0-85,0	25,0-93,0	
SD	12,3	13,6	
Altersgruppe (a)	n=114	n=210	0,290
< 63,8	53 (46,5%)	84 (40%)	
> 63,8	61 (53,3%)	126 (60%)	
Gewicht (kg)	n=112	n=208	0,018
Mittelwert	76,0	72,1	
Range	47,0-138,0	41,0-109,0	
SD	15,1	13,7	
BMI (kg/m²)	n=112	n=209	0,011
Mittelwert	25,9	24,6	
Range	15,5-41,7	16,0-37,9	
SD	4,5	4,1	
Präoperativer Allgemeinzustand	n=113	n=208	0,898
ASA I	11 (9,7%)	25 (12%)	
ASA II	70 (61,9%)	125 (60,1%)	
ASAIII	31 (27,4%)	55 (26,4%)	
ASA IV	1 (1,0%)	3 (1,4%)	
Vorerkrankungen			
Hypertonus	44 (38,6%)	92(43,8%)	0,215
KHK	13 (11,4%)	21 (10,0%)	0,414
Gefäßerkrankung	13 (11,4%)	37 (17,6%)	0,092
COPD	5 (4,4%)	7 (3,3%)	0,421
Diabetes mellitus	17 (14,9%)	41 (19,5%)	0,189
Zweitkarzinom	15 (13,2%)	36 (17,1%)	0,219
Keine Vorerkrankung	17 (14,9%)	29 (13,8%)	0,454

Tabelle 7: Darstellung der patientenbezogenen Daten in den zwei untersuchten Gruppen (Fistel(ja)/Fistel(nein)).

Diabetes

Von insgesamt 58 Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus entwickelten 17 Patienten eine postoperative Pankreasfistel und 41 Patienten keine Pankreasfistel (29,3% vs. 70,7%; $p=0,189$).

Innerhalb des radiologisch untersuchten Patientenkollektivs hatten 38 Patienten einen bekannten Diabetes mellitus. Im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus zeigten diese keine signifikant erniedrigten Kurtosis-Werte als Ausdruck eines erhöhten Fibrosegehaltes.

	Diabetes/(JA)	Diabetes/(NEIN)	p-Wert
HU Mittelwert	n=38 72,77	n=126 79,95	0,556
Skewness Mittelwert	n=38 -0,066	n=126 0,139	0,966
Kurtosis Mittelwert	n=38 -0,697	n=126 -0,135	0,268

Tabelle 8: Mittelwerte der HU, der Skewness sowie der Kurtosis für Patienten mit und ohne Diabetes.

Operationsdiagnose

Den größten Anteil stellte die Gruppe „Adenokarzinom des Pankreas“ mit 42,9% (139/324) dar. Danach folgte die Fraktion „Chronische Pankreatitis“ mit 17,6% (57/324). Drittgrößte Gruppe war mit 13,3% (20/324) das Kollektiv „Adenokarzinom des Gallengangs/der Papille“. Innerhalb der Gruppe „Sonstige“ sind 8 Patienten mit Metastasen einer anderen Tumorentität zu finden, 2 Patienten mit Sarkom, 1 Patient mit einem Azinuszellkarzinom und 5 Patienten mit einem Duodenalkarzinom. Zusätzlich sind 16 Patienten eingeschlossen deren Diagnosen den anderen Kategorien nicht zuzuordnen waren, z.B. bei Z. n. Autounfall mit Beteiligung des Pankreas.

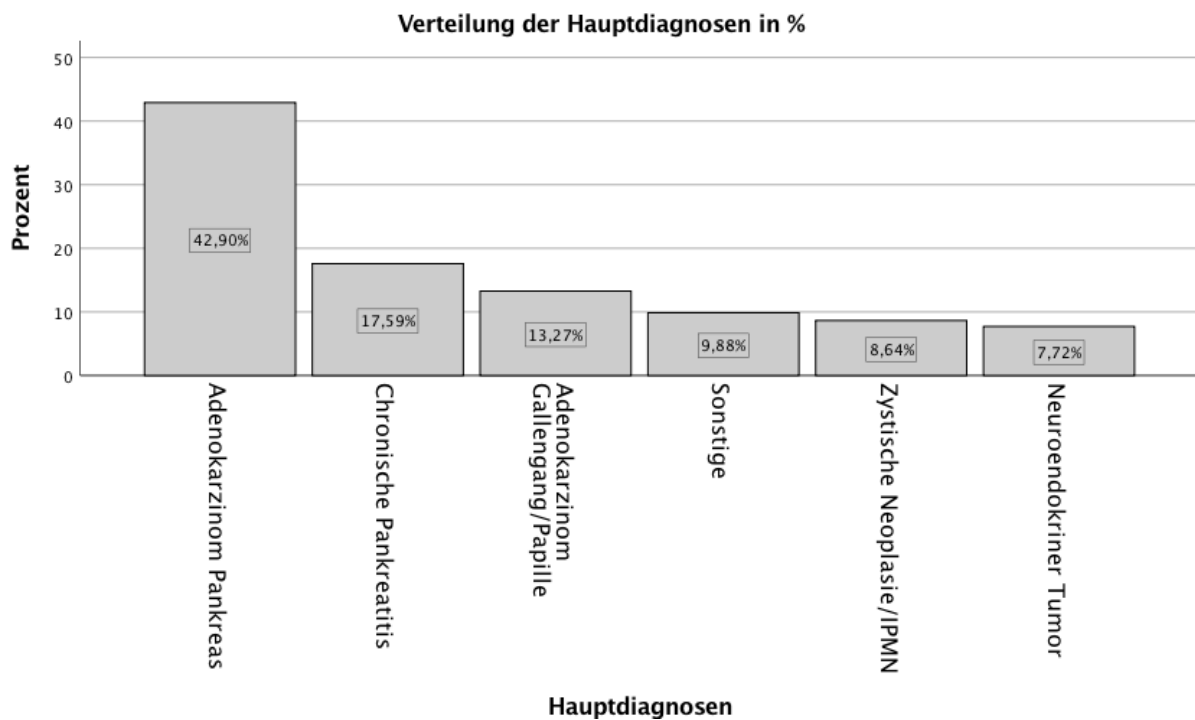


Abbildung 9: Verteilung der Hauptdiagnosen im Patientenkollektiv.

Fistelrate innerhalb der Diagnosegruppen

	Fistel/(JA) n=97	Fistel/(NEIN) n=195	p-Wert
Adeno-Ca des Pankreas	n=39	n=100	≤0,001
Caput	15 (38,5%)	75 (75,0%)	
Corpus	14 (35,9%)	9 (9,0%)	
Cauda	10 (25,6%)	16 (16,0%)	
Adeno-Ca der Papille/ des Gallengangs	n=16	n=27	0,515
Papille	7 (43,8%)	13 (48,1%)	
Gallengang	9 (56,3%)	14 (51,9%)	
Chronische Pankreatitis	n=97	n=195	0,140
ja	15 (15,5%)	42 (21,5%)	
nein	82 (84,5%)	153 (78,5%)	
Zystische Neoplasie/ IPMN	n=97	n=195	0,041
ja	14 (14,4%)	14 (7,2%)	
nein	83 (85,6%)	181 (92,8%)	
Neuroendokriner Tumor	n=97	n=195	0,034
ja	13 (13,4%)	12 (6,2%)	
nein	84 (86,6%)	183 (93,8%)	

Tabelle 9: Fistelraten innerhalb der Diagnosegruppen.

Von den insgesamt 139 Patienten mit Adenokarzinom entwickelten nur 39 (28,1%) eine Pankreasfistel, 100 Patienten (71,9%) entwickelten keine Pankreasfistel.

90 der 139 Patienten mit Adenokarzinom (64,7%) hatten ein Adenokarzinom des Pankreaskopfes. Es fiel auf, dass diese Patientengruppe im Vergleich signifikant seltener eine postoperative Pankreasfistel entwickelte (16,7% vs. 83,3%).

Lokalisation	Fistel/(JA) n=39	Fistel/(NEIN) n=100	p-Wert
Pankreaskopf	15 (16,7%)	75 (83,3%)	≤0,001
Pankreaskörper	14 (60,9%)	9 (39,1%)	0,011
Pankreasschwanz	10 (38,5%)	16 (61,5%)	0,831

Tabelle 10: Fistelrate für unterschiedliche Lokalisationen des Adenokarzinoms.

TNM-Status und Fistelrate

Eine weitere Subgruppenanalyse innerhalb der Gruppe „Adenokarzinom des Pankreas“ zeigte, dass die Fistelrate unabhängig vom pathologischen TNM Stadium des Karzinoms ist. Eine Signifikanz konnte dabei weder für das Tumorstadium (pT), den Nodalstatus (pN) noch für den Metastasierungsstatus (pM) gezeigt werden.

	Fistel/(JA)	Fistel/(NEIN)	p-Wert
T	n=37	n=96	0,150
T1	1 (2,7%)	4 (4,2%)	
T2	2 (5,4%)	0 (0%)	
T3	32 (86,5%)	89 (92,7%)	
T4	2 (5,4%)	3 (3,1%)	
N	n=37	n=97	0,211
N0	15 (40,5%)	27 (27,8%)	
N1	22 (59,5%)	70 (72,2%)	
M	n=15	n=19	0,913
M0	4 (26,7%)	4 (21,1%)	
M1	4 (26,7%)	6 (31,6%)	
MX	7 (46,7%)	9 (47,4%)	

Tabelle 11: Beschreibung tumorspezifischer Merkmale innerhalb der Gruppe „Adenokarzinom des Pankreas“.

T1: Tumor auf das Pankreas begrenzt, in der größten Ausdehnung höchstens 2 cm.

T2: Tumor auf das Pankreas begrenzt, in der größten Ausdehnung mehr als 2 cm.

T3: Tumor wächst über das Pankreas hinaus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior.

T4: Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

N0= Kein regionärer Lymphknotenbefall; N1= Regionärer Lymphknotenbefall.

M0= Keine Fernmetastasierung; M1= Fernmetastasierung; MX= Metastasierungsstatus pathologisch nicht beurteilbar.

4.3 Operationsbezogene Parameter

OP-Art

Das Patientenkollektiv wurde in 3 große Gruppen geteilt, die Gruppe der Pankreaskopfresektionen, die Gruppe der Pankreaslinksresektionen und die Gruppe der Segmentresektionen. Das größte Kollektiv bildet mit 61,4% (199/324) die Gruppe der Pankreaskopfresektionen, insgesamt wurde 177 Mal eine Whipple-OP durchgeführt und 22 Mal eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion.

Die zweitgrößte Gruppe mit insgesamt 103 Patienten (31,8%) ist die Gruppe der Pankreaslinksresektionen. In der kleinsten Gruppe „Segmentresektionen“ sind insgesamt 22 Patienten (6,8%) eingeschlossen.

	Fistel/(JA) n=114	Fistel/(NEIN) n=210	p-Wert
Kopferhaltende Resektionen			
Whipple			
pp-Whipple	39 (34,2%)	118 (56,2%)	0,588
Klassisch	5 (4,4%)	15 (7,1%)	
Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion			
	7 (6,1%)	15 (7,1%)	0,464
Pankreaslinksresektion			
	52 (45,6%)	51 (24,3%)	≤0,001
Segmentresektionen			
			0,103
Segmentresektion	7 (6,1%)	7 (3,3%)	
Enukleation	2 (1,8%)	3 (1,4%)	
Nekrosektomie	2 (1,8%)	1 (0,5%)	

Tabelle 12: Verteilung der unterschiedlichen OP-Arten.

Fistelraten innerhalb der OP-Art

24,9% (44/177) der Patienten mit Whipple-OP entwickelten eine postoperative Pankreasfistel. Bei der duodenumhaltenden Pankreaskopfresektion waren es 31,8% (7/22). Bei der Pankreaslinksresektion lag die Fistelrate etwas höher bei 50,5% (52/103). Diese Verteilung ist mit einem p von $\leq 0,001$ signifikant.

	Fistel/(JA)	Fistel/(NEIN)	p
OP-Art			≤0,001
Whipple	44 (24,9%)	133 (75,1%)	
Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion	7 (31,8%)	15 (68,2%)	
Pankreaslinksresektion	52 (50,5%)	51 (49,5%)	
Segmentresektionen	11 (50,0%)	11 (50,0%)	

Tabelle 13: Fistelraten innerhalb der OP-Arten.

Whipple-OPFistelklassifikation innerhalb der OP-Art „Whipple“

Von 39 Patienten der Gruppe „pp-Whipple“ die eine Fistel entwickelten, hatten 20,5% (8/39) ein biochemisches Leck, der Hauptteil mit 56,4% (22/39) eine Fistel Grad B und 23,1% (9/39) eine Fistel Grad C. Bei den 5 Patienten mit klassischem Whipple hatten jeweils 20% (1/5) ein biochemisches Leck bzw. eine Fistel Grad B und 60% (3/5) eine Fistel Grad C.

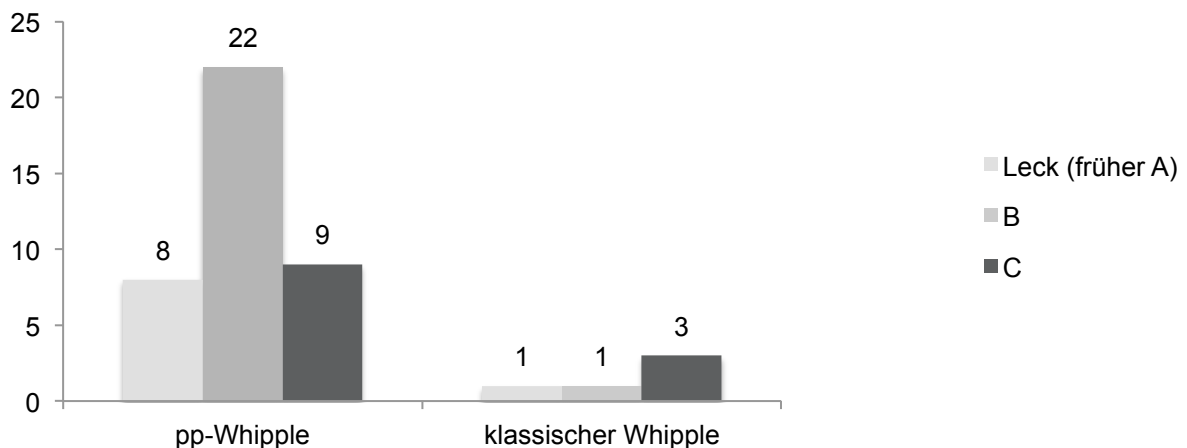


Abbildung 10: Fistelklassifikation innerhalb der Gruppe „Whipple-OP“.

Anastomosen-Art in der Kategorie „Whipple-OP“: Pankreatikojejunostomie oder Pankreatikogastrostomie:

79,9% (115/144) der Patienten, die im Rahmen einer Whipple-OP eine Pankreatikojejunostomie erhielten, entwickelten keine Fistel. Der Patientenanteil ohne Fistel in der Pankreatikogastrostomie-Gruppe betrug hingegen nur 53,1% (17/32). Im Exakten Test nach Fisher konnte mit einem signifikanten p von 0,003 gezeigt werden, dass die Patienten

mit Pankreatikogastrostomie eher zur Fistelbildung neigten als die Patienten mit Pankreatikojejunostomie.

	Fistel/(JA)	Fistel/(NEIN)	p-Wert
Pankreatikojejunostomie	29 (20,1%)	115 (79,9%)	0,003
Pankreatikogastrostomie	15 (46,9%)	17 (53,1%)	

Tabelle 14: Fistelrate für die unterschiedlichen Anastomosenarten.

Pankreaslinksresektion

Die Fistelrate innerhalb der Gruppe „Pankreaslinksresektion“ betrug 50,5% (52/103). Im Exakten Test nach Fisher konnte mit einem signifikantem p von $\leq 0,001$ gezeigt werden, dass die Patientengruppe mit Pankreaslinksresektion eine Tendenz zur postoperativen Pankreasfistelbildung zeigte. Jeweils 40,4% (21/52) waren den Kategorien A und B zuzuordnen. Bei 19,2% (10/52) handelte es sich um eine Fistel Grad C.

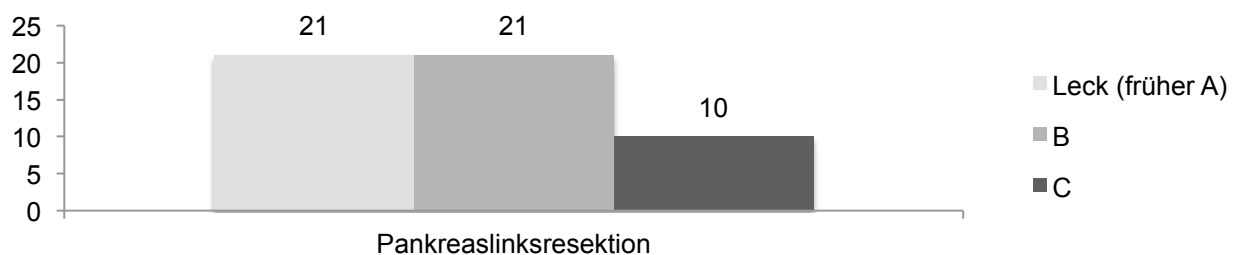


Abbildung 11: Fistelklassifikation in der Gruppe „Pankreaslinksresektion“.

Splenektomie im Rahmen der Pankreaslinksresektion:

Insgesamt erhielten 103 Patienten eine Pankreaslinksresektion.

96 Patienten (93,2%) erhielten eine Splenektomie im Rahmen des Eingriffes. Lediglich 7 Patienten (6,8%) wurden milzerhaltend operiert und 3 davon (42,9%) entwickelten eine Pankreasfistel.

Verschlusstechnik des Pankreasstumpfes im Rahmen der Pankreaslinksresektion:

Insgesamt wurde 62 Mal mit alleiniger Handnaht verschlossen. 11 Mal erfolgte der Verschluss nur mit dem Stapler und 28 Mal wurden beide Verschlusstechniken in Kombination verwendet.

	Fistel/(JA)	Fistel/(NEIN)	p-Wert
Verschlusstechnik			0,930
Handnaht	30 (60,0%)	32 (62,7%)	
Stapler	6 (12%)	5 (9,8%)	
Beides	14 (28%)	14 (28%)	
Splenektomie			0,715
ja	49 (94,2%)	47 (93,2%)	
nein	3 (5,8%)	4 (7,8%)	

Tabelle 15: OP-Variationen der Pankreaslinksresektion.

OP-Dauer:

Die durchschnittliche OP-Dauer des Gesamtkollektivs betrug 5h und 40min.

Für die Gruppe „Linksresektion“ betrug die mittlere OP-Dauer 4h 16min mit einer Standardabweichung von 1h 50min. In der Patientengruppe „Linksresektion/keine Fistel“ betrug die mittlere OP-Dauer 4h 9min. In der Patientengruppe „Linksresektion/Fistel“ betrug die mittlere OP-Dauer 4h 23min. Im t-Test für unabhängige Stichproben konnte der Unterschied der Mittelwerte der beiden Gruppen (Fistel-ja/Fistel-nein) mit einem p von 0,514 als nicht signifikant beschrieben werden.

In der Gruppe „Whipple“ betrug die durchschnittliche OP-Dauer 6h 31min. Die Standardabweichung lag bei 1h 30min.

In der Patientengruppe „Whipple/keine Fistel“ betrug die mittlere OP-Dauer 6h 30min. In der Patientengruppe „Whipple/Fistel“ betrug die mittlere OP-Dauer 6h 35min. Im t-Test für unabhängige Stichproben konnte der Unterschied der Mittelwerte der beiden Gruppen (Fistel-ja/Fistel-nein) mit einem p von 0,322 als nicht signifikant beschrieben werden.

	Fistel/(JA)	Fistel/(NEIN)	p-Wert
Linksresektion	n=52	n=51	0,514
Mittlere OP-Dauer	4 h 23 min	4 h 9 min	
SD	1 h 54 min	1 h 47 min	
Whipple	n=44	n=133	0,322
Mittlere OP-Dauer	6 h 35 min	6 h 30 min	
SD	1 h 39 min	1 h 28 min	

Tabelle 16: Mittlere OP-Dauer je nach Operationsart.

Perioperative Antikoagulation

Von 191 Patienten die im perioperativen Zeitraum Monoembolex bekamen, entwickelten 67 (35,0%) eine Pankreasfistel. In der Clexane-Gruppe entwickelten 40 von 111 eine Pankreasfistel (36,0%). In der ASS-Gruppe waren es 30 von 84 Patienten (35,7%). In den anderen Gruppen (Marcumar, Plavix, Fraxiparin und keine Antikoagulation) lag die Gruppengröße jeweils unter 10 Personen. Insgesamt konnte kein signifikanter Einfluss perioperativer Antikoagulation auf die Fistelrate gezeigt werden.

	Fistel/(JA) n=114	Fistel/(NEIN) n=210	p-Wert
Monoembolex	67 (58,8%)	124 (59%)	0,527
Clexane	40 (35,1%)	71 (33,8%)	0,455
ASS	30 (26,3%)	54 (25,7%)	0,503
Heparin	3 (2,6%)	7 (3,3%)	0,508
Marcumar	1 (0,9%)	7 (3,3%)	0,269
Plavix	1 (0,9%)	2 (1,0%)	0,716
Fraxiparin	2 (1,8%)	1 (0,5%)	0,284
Keine Antikoagulation	2 (1,8%)	3 (1,4%)	0,576

Tabelle 17: Perioperative Antikoagulation und Fistelrate.

4.4 Postoperative Komplikationen

Anzahl postoperativer Komplikationen

Gesamtanzahl Komplikationen

	Fistel/(JA)	Fistel/(NEIN)	p-Wert
Komplikationen	n=114	n=210	≤0,001
Mittelwert	4,5	2,0	
SD	2,9	2,5	

Tabelle 18: Durchschnittliche Komplikationsanzahl in den untersuchten Gruppen.

Die durchschnittliche Komplikationsanzahl des Gesamtkollektivs betrug 2,9 bei einer Spannweite von 0 bis 17 Komplikationen (Median: 2 Komplikationen).

In der Pankreasfistelgruppe entwickelten die Patienten neben der postoperativen Pankreasfistel durchschnittlich 4,5 weitere Komplikationen, die Standardabweichung lag bei 2,9. In der Patientengruppe ohne Pankreasfistel betrug der Mittelwert 2,0 Komplikationen mit einer Standardabweichung von 2,5. Im t-Test für unabhängige Stichproben konnte der Unterschied der Mittelwerte (4,5 in der Fistelgruppe vs. 2,0 in der Nicht-Fistel-Gruppe) als signifikant dargestellt werden mit einem p von ≤0,001.

Anzahl fistelassoziierter Komplikationen und Fistelgrad

In der Patientengruppe mit Pankreasfistel lag der Median der weiteren, fistelassozierten Komplikationen bei 4. Eine Subgruppenanalyse wurde durchgeführt. Es erfolgte eine weitere Unterteilung des Kollektivs in eine Patientengruppe mit ≤ 4 weiteren Komplikationen und eine Gruppe mit über > 4 weiteren Komplikationen. Patienten mit Fistelgrad C hatten im Vergleich zu den Patienten mit Fistelgrad A und B signifikant häufiger > 4 weitere Komplikationen.

	Leck (früher A)	B	C	p-Wert
Komplikationsanzahl	n=32	n=53	n=29	≤0,001
≤4 Komplikationen	28 (87,5%)	28 (52,8%)	9 (31,0%)	
>4 Komplikationen	4 (12,5%)	25 (47,2%)	20 (69,0%)	

Tabelle 19: Komplikationsanzahl je nach Fistelgrad.

Häufige fistelassoziierte Komplikationen

In der Patientengruppe mit Pankreasfisteln kam es im Vergleich zur Patientengruppe ohne Fistel signifikant häufiger zu folgenden Komplikationen: Abdomineller Verhalt, postoperative Blutungskomplikation und Relaparotomie.

Komplikation	Fistel/(JA) n=114	Fistel/(NEIN) n=210	p-Wert
Abdomineller Verhalt im CT	80 (70,2%)	23 (11,0%)	≤0,001
Arrosionsblutung	9 (7,9%)	0 (0%)	≤0,001
Relaparotomie	23 (20,2%)	11 (5,3%)	≤0,001

Tabelle 20: Häufige fistelassoziierte Komplikationen.

Häufige fistelassoziierte Komplikationen nach Fistelgrad

Bei der Betrachtung der einzelnen Fistelgrade fällt auf, dass Patienten mit Fistelgrad C im Vergleich zu Patienten mit Fistelgrad A und B signifikant häufiger eine Arrosionsblutung erlitten, signifikant häufiger einer Relaparotomie unterzogen wurden und signifikant häufiger einen verlängerten Krankenhausaufenthalt von mindestens 30 Tagen hatten. Besonders Patienten mit Fistelgrad B fielen im Vergleich zu den anderen Fistelgruppen gehäuft durch nachgewiesenen abdominellen Verhalt im CT und einen antibiotikpflichtigen postoperativen Verlauf auf.

Komplikation	Leck (früher A) n=32	B n=53	C n=29	p-Wert
Abdomineller Verhalt im CT	3 (9,4%)	52 (98,1%)	25 (86,2%)	≤0,001
Arrosionsblutung	0 (0%)	3 (5,7%)	6 (20,7%)	0,006
Relaparotomie	1 (3,1%)	1 (1,9%)	21 (72,4%)	≤0,001
Antibiotikpflicht	1 (3,1%)	35 (66,0%)	7 (24,1%)	≤0,001
Verlängerter postoperativer Krankenhausaufenthalt ≥ 30 Tage	3 (7,0%)	20(37,7%)	20 (69,0%)	≤0,001

Tabelle 21: Häufige fistelassoziierte Komplikationen nach Fistelgrad.

Postoperativer Krankenhausaufenthalt:

Im Median betrug die postoperative Aufenthaltsdauer der Patienten des Gesamtkollektivs 16 Tage. In der Pankreasfistelgruppe lag der Median bei 24 Tagen, die Spannweite reichte von 3 bis 143 Tagen. In der Gruppe ohne Pankreasfistelausbildung dauerte der postoperative Aufenthalt im Median nur 14 Tage, die Spannweite reichte von 2 bis 126 Tagen. Mit einem p von $\leq 0,001$ konnte gezeigt werden, dass dieser Unterschied signifikant ist.

Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo:

Komplikationsgrad	A	B	C
1	20 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
2	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0 (0%)
3	6 (8,0%)	46 (61,3%)	23 (30,7%)
4	0 (0%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)
5	1 (33,3%)	0 (0%)	2 (66,7%)

Tabelle 22: Fistelrate gemäß der Komplikationsgrade nach Clavien-Dindo.

Für die in der Tabelle dargestellte Verteilung konnte im Chi-Quadrat Test eine Signifikanz mit einem p von $\leq 0,001$ gezeigt werden. Mit steigendem Fistel-Schweregrad stieg auch der Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo an. In den Patientengruppen mit Komplikationsgrad 1 und 2 waren es noch 0% Pankreasfisteln Grad C. Ab Komplikationsgrad 3 bis 5 stieg der Anteil an Grad C Fisteln von 30,7% auf 66,7% an.

Perioperatives Überleben

4 Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage als unmittelbare Folge einer Pankreasfistel. Dabei hatten 3 der 4 Patienten eine Pankreasfistel Grad C und 1 Patient hatte ein biochemisches Leck (früher Fistelgrad A). Alle 3 Patienten mit Fistelgrad C erlitten eine fistelassoziierte Arrosionsblutung, die zum Tod führte. Die fistelassoziierte Letalitätsrate innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage beträgt 3,5% (4/114).

Mikrobiologie

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte in der Gruppe der Patienten mit Pankreasfistel folgendes mikrobiologische Spektrum im Rahmen des intraoperativen Gallengangabstrichs, in der postoperativen Drainagenflüssigkeit oder in beiden Fällen bestimmt werden:

Erreger	Anzahl intraoperativer Nachweis	Anzahl postoperativer Nachweis	Anzahl intra- und postoperativer Nachweis	p-Wert
Candida-Spezies	1	18	1	≤ 0,001
Enterococcus faecium	5	16	2	≤ 0,001
Enterococcus faecalis	8	4	2	0,025
Enterobacter cloacae	2	2	4	0,004
Klebsiella pneumoniae	3	4	2	0,038
Klebsiella-Spezies	3	2	0	0,125
Citrobacter	5	1	0	0,505
E.coli	8	8	0	0,165
Streptococcus	3	5	1	0,015

Tabelle 23: Erregerspektrum in der Pankreasfistelgruppe.

Intraoperativ: Nachweis im Gallengangabstrich. Postoperativ: Nachweis in der Drainagenflüssigkeit.

Postoperativ konnten in der Patientengruppe mit Pankreasfistel im Vergleich zur Gruppe ohne Pankreasfistel signifikant häufiger Candida-Spezies, Enterococcus faecium sowie Streptokokken in der Drainagenflüssigkeit nachgewiesen werden.

	Fistel/(JA) n=114	Fistel/(NEIN) n=210	p-Wert
Candida-Spezies	18 (15,8%)	1 (0,5%)	≤0,001
Enterococcus faecium	16 (14,0%)	4 (1,9%)	≤0,001
E.Coli	8 (7,0%)	6 (2,9%)	0,073
Enterococcus faecalis	4 (3,5%)	3 (1,4%)	0,201
Enterobacter cloacae	2 (1,8%)	3 (1,4%)	0,576
Klebsiella pneumoniae	4 (3,5%)	2 (1,0%)	0,117
Klebsiella-Spezies	2 (1,8%)	1 (0,5%)	0,284
Citrobacter	1 (0,5%)	0 (0%)	0,352
Streptococcus	5 (4,4%)	1 (0,5%)	0,022

Tabelle 24: Postoperativer Nachweis von Candida-Spezies und Enterococcus faecium in der Drainagenflüssigkeit.

4.5 Antizipation von Pankreasfisteln mit Hilfe laborchemischer Parameter der ersten zwei postoperativen Tage

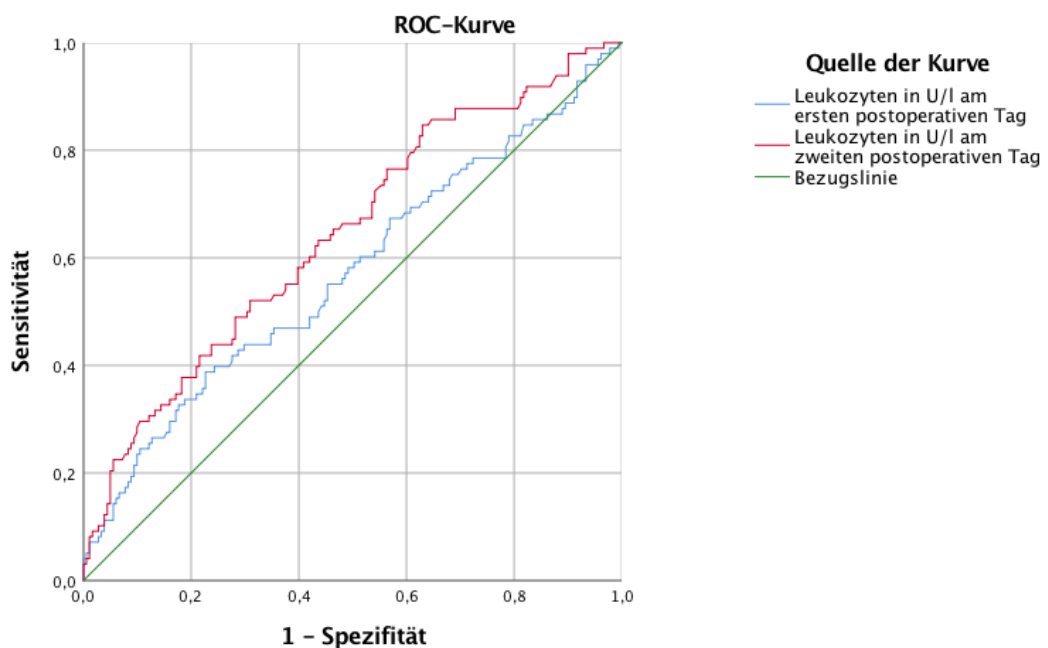
4.5.1 Leukozytenwerte

Insgesamt konnten die Leukozytenwerte von 317 Patienten am POD1 sowie von 284 Patienten am POD2 erfasst werden. Am ersten postoperativen Tag lag der Median der Leukozytenwerte in der Pankreasfistelgruppe bei 11,23. In der Nicht-Fistelgruppe lag der Median bei 10,63. Am zweiten postoperativen Tag lag der Median der Leukozytenwerte in der Pankreasfistelgruppe bei 14,09. Der Median in der Nicht-Fistelgruppe betrug 11,51 und lag somit deutlich niedriger. Mit einem p von jeweils 0,018 und $\leq 0,001$ waren die Unterschiede der Leukozytenwerte am ersten und zweiten postoperativen Tag signifikant.

Post-OP Tag	Median Fistel/(JA)	Median Fistel/(NEIN)	p (Mann-Whitney- Test)
1	11,23	10,63	0,018
2	14,09	11,51	$\leq 0,001$

Tabelle 25: Leukozytenwerte der ersten 2 postoperativen Tage.

Bestimmung eines Cut-Off-Wertes für die Leukozyten am POD2:



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Leukozyten in U/l POD1	0,572	0,037	0,048	0,499	0,644
Leukozyten in U/l POD2	0,643	0,035	0,000	0,575	0,711

Abbildung 12: ROC-Kurve der Leukozyten für POD1 und POD2.

Ermittelt wurde der Punkt, der das beste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität gewährleistete. Für die Sensitivität und Spezifität von 0,6 ergab sich ein Cut-Off-Wert der Leukozyten am POD2 von 12,8 U/l. Die Fläche unter der Kurve betrug 0,64.

4.5.2 Amylase aus dem Serum

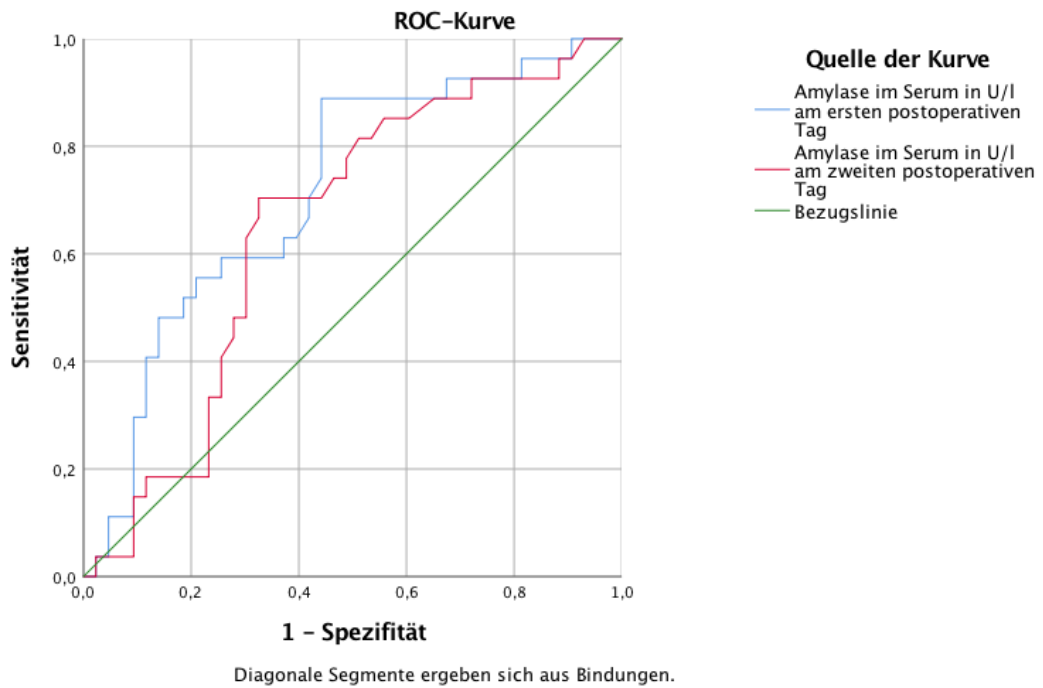
Insgesamt konnten die Amylasewerte aus dem Serum von 187 Patienten am POD1 und von 82 Patienten am POD2 erfasst werden. Der Median lag in der Fistelgruppe für beide postoperative Tage höher als in der Nicht-Fistel-Gruppe und unterschied sich signifikant voneinander.

Tag	Median Fistel/(JA)	Median Fistel/(NEIN)	p (Mann-Whitney-Test)
1	243,0	81,5	≤0,001
2	126,0	54,0	0,037

Tabelle 26: Amylase aus dem Serum der ersten zwei postoperativen Tage.

Bestimmung eines Cut-Off-Wertes für die Amylase im Serum am POD1 und POD2:

Für die Amylase aus dem Serum am POD1 konnte mit einer Sensitivität und Spezifität von 0,69 ein Cut-Off-Wert von 143,5 U/l bestimmt werden. Die Fläche unter der Kurve für POD1 betrug 0,72. Der Cut-Off für POD2 lag bei 79,5 U/l mit einer Sensitivität von 0,66 und einer Spezifität von 0,65. Die Fläche unter der Kurve betrug für POD2 0,65.



Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Amylase im Serum in U/l POD1	0,717	0,063	0,002	0,594	0,840
Amylase im Serum in U/l POD2	0,652	0,067	0,033	0,521	0,783

Abbildung 13: ROC-Kurve der Amylase im Serum für POD1 und POD2.

4.5.3 Amylase aus der Drainage

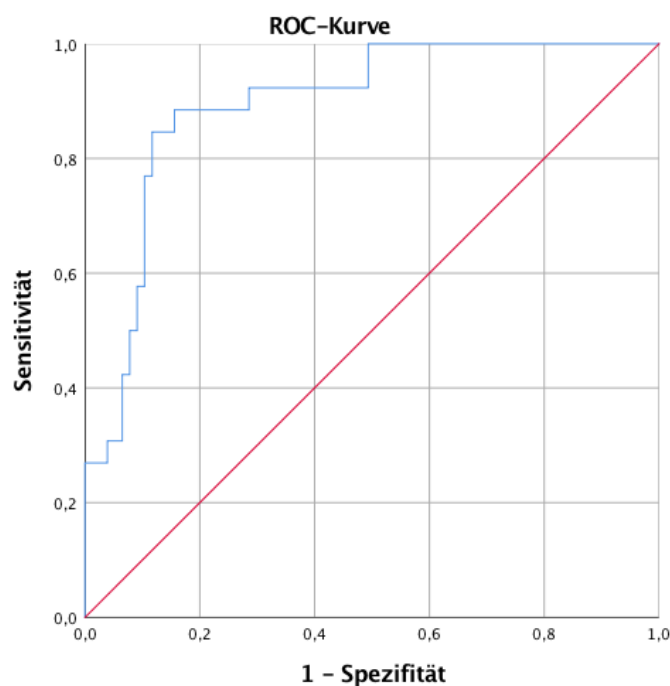
Insgesamt konnten die Amylasewerte aus der Drainage von 13 Patienten am POD1 und von 103 Patienten am POD2 erfasst werden. Am POD2 unterschieden sich die Median-Werte der Amylase aus der Drainage signifikant voneinander.

Tag	Median Fistel/(JA)	Median Fistel/(NEIN)	p (Mann-Whitney-Test)
1	1645,0	447,0	0,188
2	762,0	56,0	≤0,001

Tabelle 27: Amylase aus der Drainage für die ersten zwei postoperativen Tage.

Bestimmung eines Cut-Off-Wertes für die Amylase aus der Drainage am POD2:

Mit einer Sensitivität von 0,84 und einer Spezifität von 0,85 betrug der Cut-Off-Wert für die Amylase aus der Drainage am POD2 273,5 U/l. Die Fläche unter der Kurve betrug 0,89.



Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Amylase Drainage in U/l POD2	0,894	0,0634	0,000	0,828	0,960

Abbildung 14: Amylase aus der Drainagenflüssigkeit POD2.

4.5.4 Tag des Drainagenzuges

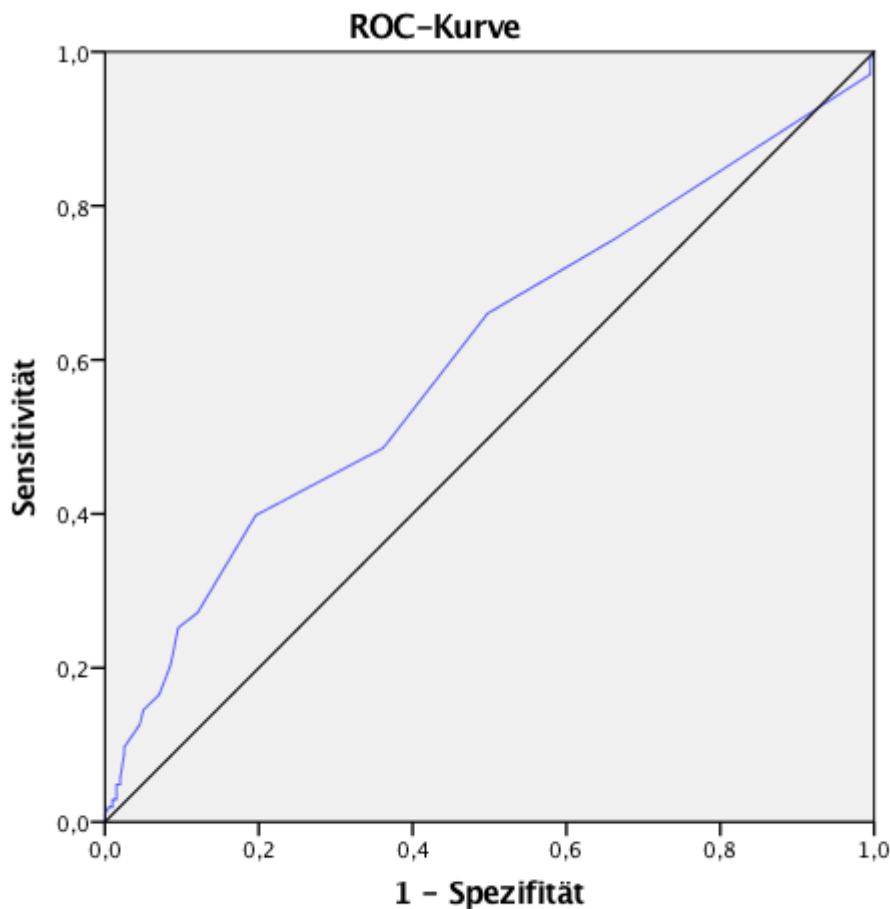
Insgesamt konnte der Tag des Drainagenzuges bei 302 Patienten analysiert werden. Der Drainagenzug in der Pankreasfistelgruppe erfolgte im Median am 6. postoperativen Tag mit einer Spannweite von 1 bis 43 Tagen. In der Nicht-Fistelgruppe wurde die Drainage im Median am 5. postoperativen Tag gezogen. Die Spannweite betrug 1 bis 30 Tage.

Median Fistel/(JA)	Median Fistel/(NEIN)	p (Mann-Whitney-Test)
6,0	5,0	0,003

Tabelle 28: Tag des Drainagenzuges innerhalb der Gruppen.

Bestimmung eines günstigen Zeitpunktes für den Drainagenzug:

Mit einer Sensitivität von 0,66 und einer Spezifität von 0,64 lag der ermittelte günstige Zeitpunkt für den Drainagenzug bei 5,5 Tagen. Die Fläche unter der Kurve betrug 0,6.



Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Tage bis Drainagenzug	0,604	0,036	0,003	0,534	0,674

Abbildung 15: ROC-Kurve für den Tag des Drainagenzuges.

Das Patientenkollektiv wurde weiterhin in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe enthält alle Patienten bei denen die Drainage spätestens am 5. POD gezogen wurde. Die andere Gruppe enthält alle Patienten, bei denen die Drainage erst nach dem 5. POD (ab POD6) gezogen wurde. Im Exakten Test nach Fisher konnte eine signifikante Verteilung der Fistelrate mit einem p von 0,019 gezeigt werden.

	Fistel/(JA)	Fistel/(NEIN)	p-Wert
Drainagenzug \leq POD5	53 (46,5%)	127 (60,5%)	0,019
Drainagenzug $>$ POD5	61 (53,3%)	83 (39,5%)	

Tabelle 29: Fistelrate für unterschiedliche Zeitpunkte des Drainagenzuges.

4.5.5 Zusammenfassung der ermittelten Cut-Off-Werte

Tag	Leukozyten	Amylase Serum	Amylase Drainage
POD1		143,5 U/l	
POD2	12,8 U/l	79,5 U/l	273,5 U/l

Tabelle 30: Ermittelte Cut-Off-Werte für die ersten zwei postoperativen Tage.

4.6 Radiologische Ergebnisse

4.6.1 Radiologisches Patientenkollektiv

Von den 324 eingeschlossenen Patienten konnten 164 radiologisch ausgewertet werden. 160 Patienten konnten aufgrund unter 3.2.1 genannter Gründe nicht eingeschlossen werden. Die Messung des Ductus pancreaticus konnte bei 311 von 324 Patienten erfolgreich durchgeführt werden.

Von den 164 eingeschlossenen Patienten hatten 52 Patienten eine postoperative Pankreasfistel. 112 Patienten entwickelten keine Pankreasfistel. Die Fistelrate im Patientenkollektiv betrug 31,7%.

	Fistel/(JA)	Fistel/(NEIN)	p-Wert (Mann-Whitney-Test)
Skewness			0,404
Median	-0,15	-0,09	
Minimum	-1,01	-0,92	
Maximum	0,46	0,64	
Kurtosis			0,562
Median	-0,03	-0,08	
Minimum	-0,95	-0,74	
Maximum	1,80	2,29	
HU			0,876
Median	77,1	79,2	
Minimum	-7,9	27,1	
Maximum	148,5	126,4	
PMI			0,602
Median	0,8	0,8	
Minimum	-0,1	0,3	
Maximum	1,3	2,0	
Ductus pancreaticus (mm)			≤0,001
Median	1,5	2,9	
Minimum	0,9	1,0	
Maximum	9,6	13,6	

Tabelle 31: Radiologische Datenauswertung.

4.6.2 Histogrammauswertung

„Skewness“

Im Median lag die „Skewness“ des gesamten Patientenkollektivs bei -0,11.

In der Pankreasfistelgruppe lag der Median bei -0,15. Die Spannweite reichte von -1,01 bis 0,46. In der Patientengruppe ohne Pankreasfistelausbildung betrug der Median -0,09. Die Spannweite erstreckte sich von -0,92 bis 0,64. Die Median-Werte beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

„Kurtosis“

Die durchschnittliche „Kurtosis“ im Patientenkollektiv betrug 0,09 bei einer Spannweite von -0,95 bis 2,29 (Median: -0,03).

In der Pankreasfistelgruppe lag der Median bei -0,03. Die Spannweite reichte von -0,95 bis 1,80. In der Patientengruppe ohne Pankreasfistelausbildung betrug der Median -0,08. Die Spannweite erstreckte sich von -0,74 bis 2,29. Die Median-Werte beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

4.6.3 Hounsfield-Units (Dichtewerte) in portalvenöser Phase

Die durchschnittlichen HU im Patientenkollektiv betragen 78,3 bei einer Spannweite von -7,9 HU bis 148,5 HU (Median: 78,4).

In der Pankreasfistelgruppe lag der Median bei 77,1 HU. Die Spannweite reichte von -7,9 HU bis 148,5 HU.

In der Patientengruppe ohne Pankreasfistelausbildung betrug der Median 79,2 HU. Die Spannweite erreichte Werte zwischen 27,1 HU und 126,4 HU.

Der Median beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander.

4.6.4 Pankreas-Milz-Index

Insgesamt konnte der Pankreas-Milz-Index (PMI) bei 162 von 164 Patienten bestimmt werden. Bei 2 Patienten war die Bestimmung aufgrund einer vorausgegangenen Splenektomie nicht möglich. Der durchschnittliche PMI im Patientenkollektiv betrug 0,8 bei einer Spannweite von -0,1 bis 2,0 (Median: 0,8).

In der Pankreasfistelgruppe lag der Median bei 0,8. Die Spannweite reichte von -0,1 bis 1,3.

In der Patientengruppe ohne Pankreasfistelausbildung betrug der Median 0,8. Die Spannweite erstreckte sich von 0,3 bis 2,0.

Der Vergleich der Median-Werte beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,602$).

4.6.5 Durchmesser des Ductus pancreaticus

Der durchschnittliche Durchmesser des Ductus pancreaticus im Patientenkollektiv betrug 2,9 mm bei einer Spannweite von 0,9 mm bis 13,6 mm (Median: 2,3 mm).

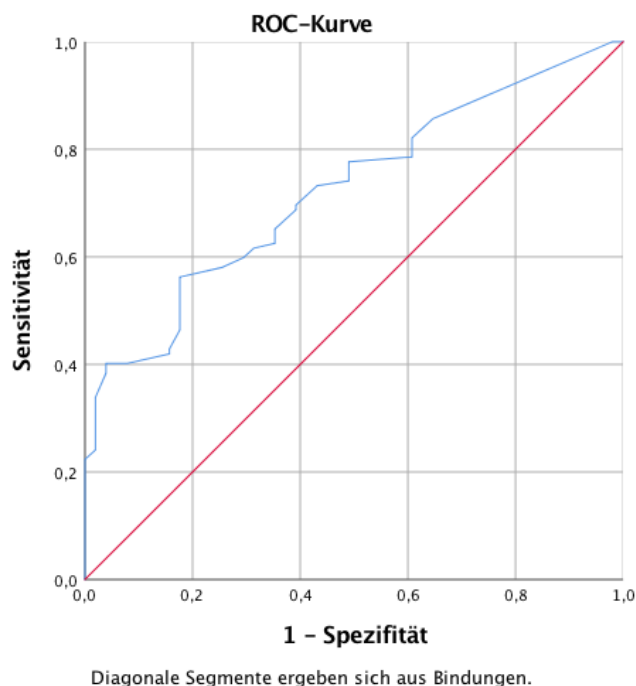
In der Pankreasfistelgruppe lag der Mittelwert bei 2,0 mm mit einer Standardabweichung von 1,4 mm. Der Median lag bei 1,5 mm. Die Spannweite reichte von 0,9 mm bis 9,6 mm.

In der Patientengruppe ohne Pankreasfistelausbildung lag der Mittelwert bei 3,4 mm mit einer Standardabweichung von 2,2 mm. Der Median lag bei 2,9 mm. Die Spannweite reichte von 1,0 mm bis 13,6 mm.

Sowohl die Mittelwerte als auch die Mediane beider Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander (je $p \leq 0,001$). Ein großer Gangdurchmesser ging mit einer niedrigeren Pankreasfistelrate einher.

Bestimmung eines Cut-Off-Wertes für den Durchmesser des Ductus pancreaticus:

Mit einer Sensitivität und Spezifität von 0,7 lag der ermittelte Cut-Off-Wert für die Weite des Ductus pancreaticus bei 1,95 mm. Die Fläche unter der Kurve betrug 0,72.



Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Weite des Ductus pancreaticus (mm)	0,724	0,040	0,000	0,646	0,802

Abbildung 16: ROC-Kurve für die Weite des Ductus pancreaticus in mm.

Das Patientenkollektiv wurde nun in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe enthält alle Patienten mit einer Gangweite bis einschließlich 2 mm, die andere Gruppe alle Patienten mit einer Gangweite über 2 mm. Im Exakten Test nach Fisher konnte eine signifikante Verteilung der Fistelrate (63,5% vs. 36,5%) mit einem p von 0,001 gezeigt werden.

	Fistel/(JA) n=52	Fistel/(NEIN) n=112	p-Wert
Durchmesser Ductus pancreaticus (mm)			0,001
≤ 2 mm	33 (63,5%)	39 (34,8%)	
> 2mm	19 (36,5%)	73 (65,2%)	

Tabelle 32: Fistelrate bei einer Gangweite ≤ 2 mm bzw. > 2 mm.

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv und Pankreasfistelrate

In den letzten Jahren konnte das Outcome nach Pankreasresektionen deutlich verbessert werden. Dennoch liegt die in der Literatur angegebene postoperative Morbidität anhaltend bei bis zu 64% [Fahy et al., 2002; Kleeff et al., 2007; Knaebel et al., 2005]. Einen bedeutenden Anteil daran hat die gefürchtete Komplikation Pankreasfistel, die mit einer Inzidenz von 10 bis 39% auftritt [Kleeff et al., 2007; Ochiai et al., 2010]. Generell kommt es bei Pankreaslinksresektionen zu höheren Fistelraten als bei Pankreaskopfresektionen. Hier betragen die Pankreasfistelraten zwischen 26% und 32% [Diener et al., 2011; Fahy et al., 2002; Ferrone et al., 2008]. Im Patientenkollektiv dieser Arbeit betrug die Pankreasfistelrate insgesamt 35,2% (114 von 324 Patienten). Im Vergleich zu den in der Referenzliteratur angegebenen Fistelraten (10% bis 39%), liegt dieser Wert im oberen Normbereich. Auch konnte bestätigt werden, dass die Pankreaslinksresektion höhere Fistelraten als die Pankreaskopfresektion aufweist (50,5% vs. 24,9%). Hierbei fällt auf, dass die Fistelrate dieser Arbeit von 50,5% im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Werten von 26% bis 36% höher ist. Die insgesamt hohe Fistelrate des Patientengutes ist durch das retrospektive Studiendesign und das daraus resultierende Patientenkollektiv bedingt. Retrospektiv wurden ausschließlich Patienten in die Studie eingeschlossen bei denen eine Bestimmung der Amylase aus der Drainage erfolgt war, da das Vorliegen dieser Daten ein Einschlusskriterium in die Studie war. Der Untersuchungszeitraum dieser Studie erstreckt sich von 2007 bis Anfang 2016. Bis 2015 wurde die Amylase aus der Drainage vor allem bei Patienten bestimmt, bei denen postoperativ klinisch der Verdacht auf eine Pankreasfistel gestellt wurde. Dabei handelt es sich um Patienten, die Entzündungszeichen wie Fieber entwickelten, einen Anstieg der Leukozytenwerte oder eine auffällige Drainagenflüssigkeit hatten. Erst ab 2015 wurde die Amylase aus der Drainage standardmäßig, unabhängig vom Verdacht der Ausbildung einer Fistel, bei allen operierten Patienten am zweiten postoperativen Tag bestimmt. Folglich standen alle bis zum Jahr 2015 in die Studie eingeschlossenen Patienten klinisch unter dem Verdacht eine postoperative Pankreasfistel auszubilden. Dies führte zur Selektion von Patienten die tatsächlich im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes eine Pankreasfistel entwickelten. Diese Problematik ergibt sich aus dem retrospektiven Charakter dieser Arbeit.

5.2 Patientenbezogene Risikofaktoren

Aufgrund der anhaltend hohen postoperativen Morbiditäts- und Komplikationsraten wird die Bedeutung der Identifizierung möglicher Risikofaktoren für die Ausbildung von postoperativen Pankreasfisteln klar. Nur durch Beschreibung möglicher Risikofaktoren können postoperative Pankreasfisteln bereits präoperativ antizipiert werden. Im Folgenden sollen zunächst die erhobenen patientenbezogenen Risikofaktoren diskutiert werden.

Geschlecht und Alter

In vielen Studien konnte signifikant gezeigt werden, dass das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für die Entstehung von postoperativen Pankreasfisteln ist. Lin et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 539 Pankreasresektionen. Insgesamt entwickelten 269 Patienten eine Pankreasfistel. Davon waren 54,23% männlich und 42,35% weiblich. Im Rahmen einer multivariaten logistischen Regression konnte das männliche Geschlecht als signifikanter Risikofaktor ausgemacht werden ($p=0,008$) [Lin et al., 2004]. Auch Ferrone et al. beschrieben das männliche Geschlecht in ihrer Studie mit 462 eingeschlossenen Patienten als signifikanten Risikofaktor [Ferrone et al., 2008].

Auch in dieser Arbeit konnte dies bestätigt werden. Insgesamt waren bei den 114 Patienten mit Pankreasfistel 70 männlich (61,4%) und nur 44 weiblich (38,6%). Dennoch war der Unterschied in der Verteilung mit einem p von 0,410 nicht signifikant. Dem gegenüber stehen Arbeiten, wie die von Kleeff et al., in denen das männliche Geschlecht nicht als signifikanter Risikofaktor für die Ausbildung von postoperativen Pankreasfisteln beschrieben wurde [Kleeff et al., 2007].

In der gleichen Studie vom Jahr 2007 beschrieb Kleeff das gehäufte Auftreten von Pankreasfisteln bei Patienten, die jünger als 50 Jahre alt waren. Auch die Arbeitsgruppe von Kawaida konnte das Ergebnis 2018 bestätigen. Patienten, die jünger als 57 Jahre waren, entwickelten signifikant seltener eine Pankreasfistel [Kawaida et al., 2018]. Im Patientenkollektiv dieser Arbeit konnte das Alter nicht als Risikofaktor für die Entwicklung von Pankreasfisteln ausgemacht werden. Letztendlich bleibt fraglich ob das Alter einen entscheidenden Faktor spielt.

Gewicht und BMI

Im untersuchten Patientenkollektiv konnten das Gewicht und der BMI als signifikante Risikofaktoren beschrieben werden. Im Durchschnitt waren Patienten ohne Pankreasfistel 3,9 kg leichter. Auch hatten Patienten mit Pankreasfistel einen um 1,3 Punkte höheren BMI als Patienten ohne Pankreasfistel (25,9 vs. 24,6). Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit anderen Studien. Sledzianowski et al. und Lin et al. beschrieben ein erhöhtes Fistelrisiko für Patienten mit einem BMI > 25 [Lin et al., 2004; Sledzianowski et al., 2005]. Eine mögliche

Interpretation liefert die Theorie, dass das Fettgewebe als endokrines Organ inflammatorische Mediatoren entsenden kann. Insbesondere kann viszerales Fett durch die Produktion von Interleukinen lokale Entzündungsprozesse fördern, die bei der Entstehung von Pankreasfisteln beteiligt sein können [Sandini et al., 2015].

Vorerkrankungen und ASA-Risikoklassifikation

Sämtliche im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Vorerkrankungen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang als Risikofaktoren für die Ausbildung von Pankreasfisteln. Auch in anderen Arbeiten konnten arterieller Hypertonus, KHK und Gefäßerkrankungen und die übrigen untersuchten Erkrankungen als Risikofaktoren ausgeschlossen werden [Yardimci et al., 2015]. Anders verhält es sich mit der Vorerkrankung „Diabetes mellitus“. Lin et al. beschrieben ein gehäuftes Auftreten von Pankreasfisteln bei Patienten mit präoperativem Diabetes mellitus [Lin et al., 2004]. Auch Ban et al. kamen zu dem gleichen Ergebnis [Ban et al., 2012]. Die in dieser Studie eingeschlossenen 58 Patienten mit präoperativ bekanntem Diabetes Mellitus zeigten hingegen keine signifikante Tendenz zur Fistelbildung. Zu diesem Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe Mathur und Kollegen. In deren Analyse zeigte die Patientengruppe mit Diabetes sogar eine niedrigere Fistelrate als die anderen untersuchten Patientengruppen. Die Patienten mit Diabetes mellitus zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes einen höheren Fibrosegrad und einen geringeren Fettgehalt im Pankreasparenchym. So erklärt die Arbeitsgruppe die signifikant niedrigere Fistelrate [Mathur et al., 2007]. In unserem Patientenkollektiv konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. Patienten mit Diabetes mellitus hatten im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus keine signifikant erniedrigten Kurtosis-Werte als Ausdruck eines erhöhten Fibrosegehaltes des Pankreasparenchyms.

Da sich im Patientenkollektiv dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der einzelnen Vorerkrankungen und der Ausbildung einer Pankreasfistel zeigen lies, ist es nicht verwunderlich, dass auch kein Zusammenhang zwischen der ASA-Risikoklassifizierung und der Neigung zur Pankreasfistelbildung gezeigt werden konnte. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit vielen anderen Studien, die ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem ASA-Score herstellen konnten [Fong et al., 2015; Kleeff et al., 2007; Yardimici et al., 2015]. Hingegen konnte die Studie von Schröder et al. zeigen, dass Patienten mit der Graduierung ASA 3 signifikant häufiger Pankreasfisteln entwickelten als Patienten mit der Graduierung ASA 1 und ASA 2 ($p=0,054$) [Schröder et al., 2015].

Operationsdiagnose

Oft wird diskutiert, ob die zur Operation führende Diagnose einen Einfluss auf die postoperative Pankreasfistelausbildung hat. Die Grundlage für diese Theorien ist die Annahme, dass ein hoher Fibroseanteil des Pankreasparenchyms vor Pankreasfisteln

schützt, wohingegen ein hoher Fettanteil des Parenchyms Pankreasfisteln begünstigt [Casadei et al., 2015; Marchegiani et al., 2017; Yamamoto et al., 2017].

So wird in manchen Arbeiten die Diagnose „chronische Pankreatitis“ aufgrund der begleitenden Fibrosierung des Parenchyms als prognostisch günstiger Faktor bezüglich der Fistelausbildung beschrieben. Schon 1995 beschrieb Montorsi eine niedrigere Fistelrate bei Patienten mit chronischer Pankreatitis als bei Patienten mit anderen Operationsdiagnosen. Plausibel erscheint die Erklärung durch die begleitende Fibrosereaktion, die eine Drosselung der exokrinen Pankreasfunktion zur Folge hat, ähnlich wie bei Zustand nach radiogen bedingtem Parenchymbau, wie ihn Ishikawa bereits 1991 beschrieb [Ishikawa et al., 1991; Montorsi et al., 1995]. Auch in der Subgruppenanalyse des Patientenkollektivs dieser Arbeit zeigt sich die Tendenz einer niedrigeren Fistelrate in der Gruppe „chronische Pankreatitis“ (15,5% vs. 84,5%). Im Patientenkollektiv hatten allerdings nur 57 Patienten die Diagnose „Chronische Pankreatitis“. Um ein statistisch zuverlässiges Ergebnis zu bekommen wäre eine höhere Fallzahl erforderlich.

Hingegen zeigte die Patientengruppe mit der Diagnose „Adenokarzinom des Pankreas“ eine signifikant niedrigere Pankreasfistelinzidenz als Patientengruppen mit anderen Diagnosen. Insgesamt hatten 139 Patienten ein Adenokarzinom des Pankreas. Von diesen entwickelten 39 (28,1%) eine Pankreasfistel ($p \leq 0,001$). Die Fistelrate war dabei unabhängig vom TNM-Stadium. Dieses Phänomen konnte auch in der prospektiven Studie von Fong et al. beschrieben werden, in der 369 Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren eingeschlossen wurden. Insgesamt hatten 192 der Patienten ein Adenokarzinom des Pankreas. Mit einem p von 0,031 konnte signifikant gezeigt werden, dass diese Patienten seltener eine Pankreasfistel entwickelten [Fong et al., 2015].

5.3 Operationsbezogene Risikofaktoren

OP-Art

Whipple-OP

Die Pankreasfistelraten nach Pankreaskopfresektionen schwanken in der Literatur zwischen 10% und 39% [Kleeff et al., 2007; Ochiai et al., 2010]. In dieser Arbeit betrug die durchschnittliche Fistelrate nach Whipple-OP 24,9% (44/177). Dieser Wert liegt innerhalb des vorbeschriebenen Bereichs. Patienten mit Whipple-OP entwickelten im Vergleich zu Patienten mit anderen OP-Arten, insbesondere im Vergleich zu Patienten mit Pankreaslinksresektionen, signifikant seltener eine postoperative Pankreasfistel (24,9% vs. 50,5%). Dies entspricht auch den Ergebnissen bereits vorbeschriebener Literatur, in der die Pankreaskopfresektionen eine niedrigere postoperative Fistelrate als die Pankreaslinksresektionen aufwiesen [Diener et al., 2011; Fahy et al., 2002; Ferrone et al.,

2008].

Betrachtete man die Anastomosenarten innerhalb der Patientengruppe mit Whipple-Operation, so konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Pankreatikogastrostomie signifikant häufiger zur Ausbildung von Pankreasfisteln neigten als Patienten mit Pankreatikojejunostomie (46,9% vs. 20,1%). In anderen Studien, in denen beide Anastomosenarten bezüglich der Fistelrate verglichen wurden, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In einer Studie von Wellner et al. wurden 116 Patienten intraoperativ randomisiert. Die Fistelraten beider Gruppen waren zum Schluss mit jeweils 10% (Pankreatikogastrostomie) und 12% (Pankreatikojejunostomie) vergleichbar [Wellner et al., 2011]. Auch die Arbeitsgruppe von Yeo et al. konnte in einer prospektiven, randomisierten Studie mit 145 Patienten keinen signifikanten Unterschied bezüglich beider Verschlusstechniken beschreiben [Yeo et al., 1995]. Eine mögliche Erklärung warum im Patientenkollektiv dieser Studie Patienten mit Pankreatikogastrostomie häufiger eine Pankreasfistel entwickelten, ist die Tatsache, dass insbesondere bei im Vorhinein als schwierig antizipierten Anastomosenanlagen - z.B. bei weichem Pankreasparenchym - die Anlage einer Gastrojejunostomie bevorzugt als Verfahren ausgewählt wurde. Dies könnte zu einem Selektions-Bias geführt haben.

Pankreaslinksresektion

Die Fistelraten nach Pankreaslinksresektionen sind heutzutage immer noch hoch. Auch in dieser Arbeit ist die Fistelrate mit 50,5% relativ hoch. Diese Zahl ist, wie schon oben beschrieben, wahrscheinlich durch ein Selektions-Bias bedingt (siehe Punkt 5.1). Als mögliche Ursache für die Entwicklung von Pankreasfisteln wurde in der Literatur häufig die Notwendigkeit der begleitenden Splenektomie und der daraus resultierenden Immunschwäche diskutiert. Letztendlich konnte diese Theorie statistisch nicht bewiesen werden. So analysierten z.B. Lee et al. 180 Pankreaslinksresektionen, von denen 37 milzerhaltend durchgeführt wurden. In der milzerhaltenden Kohorte entwickelten 8,1% der Patienten eine Pankreasfistel, in der splenektomierten Gruppe waren es 13,3%. Mit einem p von 0,081 konnte kein signifikanter Unterschied bewiesen werden [Lee et al., 2008]. Die Studien von Carrère et al. und Shoup et al. konnten allerdings eine signifikante Senkung der postoperativen Morbidität in der milzerhaltenden Patientengruppe zeigen [Carrère et al., 2007; Shoup et al., 2002]. In der vorliegenden Arbeit bekamen 103 Patienten eine Pankreaslinksresektion, von denen allerdings nur 7 milzerhaltend operiert wurden. Davon entwickelten 3 eine postoperative Pankreasfistel (42,9%). Es konnte kein signifikanter Vorteil der milzerhaltenden Operation gezeigt werden. Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Fallzahl von 7 milzerhaltenden Operationen kritisch zu sehen. Das Gleiche gilt für die Untersuchung eines potenziellen Vorteiles der laparoskopischen Operationstechnik gegenüber der konventionellen, offenen Operation. Im untersuchten Patientenkollektiv

erhielten nur 2 Patienten eine laparoskopische Pankreaslinksresektion und beide Patienten entwickelten postoperativ eine Fistel. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Methoden bezüglich der Pankreasfistelrate ausgemacht werden. Dies entspricht auch den Ergebnissen anderer Studien [Finan et al., 2009].

Allerdings ist es die verwendete Absetzungstechnik des Pankreasparenchyms, die im Mittelpunkt der Diskussionen über Pankreaslinksresektionen steht. In der Hoffnung die postoperativen Fistelraten durch Modifizierung der chirurgischen Technik senken zu können, werden die unterschiedlichen Methoden analysiert. Die Arbeitsgruppe von Bilimoria et al. beschrieb keinen signifikanten Unterschied zwischen dem alleinigen manuellen Verschluss und dem staplerassistierten Verschluss des Pankreasstumpfes oder der Kombination aus beiden Verfahren [Bilimoria et al., 2003]. Genauso konnten Balzano et al. keinen Unterschied bezüglich der Fistelrate bei Verwendung der unterschiedlichen Verschlussstechniken ausmachen [Balzano et al., 2005]. Diese Resultate sind auch kongruent zu den Ergebnissen der relativ aktuellen, multizentrischen, kontrolliert randomisierten DISPACT Studie von Diener et al. mit insgesamt 450 eingeschlossenen Patienten. Davon wurde bei 229 Patienten das Pankreasparenchym manuell und bei 221 Patienten mit Hilfe eines Staplers abgesetzt [Diener et al., 2011]. In Kongruenz zu diesem Ergebnis steht das Resultat dieser Arbeit, bei der ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der verschiedenen Absetzungs- und Verschlussstechniken gezeigt werden konnte. Allerdings muss bei der Interpretation dieses Ergebnisses beachtet werden, dass insgesamt 48 Patienten unseres Zentrums in der DISPACT-Studie eingeschlossen waren und diese Patienten auch im Patientengut dieser Arbeit inkludiert waren.

Operationsdauer

In vielen Studien wird eine verlängerte Operationsdauer als Risikofaktor für die Ausbildung von Pankreasfisteln diskutiert. Peng et al. untersuchten die Bedeutung einer verlängerten Operationsdauer in einer Metaanalyse und beschrieben diese als signifikant für die Ausbildung von Pankreasfisteln [Peng et al., 2017]. Eine mögliche Erklärung ist die Tatsache, dass sich die Operationszeit bei schwierigen Operationsbedingungen - z.B. bei erschwerten Rekonstruktionsbedingungen durch weiches Pankreasparenchym oder bei unerwarteten Komplikationen wie beispielsweise bei intraoperativen Blutungen - verlängert. Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit war die Operationsdauer der Patienten mit Pankreasfistel allerdings vergleichbar mit derjenigen ohne Pankreasfistel.

Perioperative Antikoagulation

In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Einfluss der perioperativen Antikoagulation auf die Ausbildung einer postoperativen Pankreasfistel ausgemacht werden. Es findet sich aktuell keine Referenzliteratur, die einen signifikanten Einfluss beschreibt.

5.4 Postoperative Komplikationen

Anzahl postoperativer Komplikationen

Die Pankreaschirurgie bleibt trotz verbesserter und standardisierter Operationstechniken wegen ihrer Komplexität mit einer hohen Anzahl an Komplikationen verbunden. Unverändert liegen die Komplikationsraten bei 30% bis 50% [Bassi et al., 2005]. Patienten mit Pankreasfisteln entwickelten während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes durchschnittlich 2,9 Komplikationen mehr als Patienten ohne Pankreasfisteln. Besonders Patienten in der Gruppe „Fistelgrad C“ entwickelten im Vergleich zu Patienten mit Fistelgrad A und B signifikant häufiger mehr als 4 weitere fistelassoziierte Komplikationen. Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an weiteren Komplikationen mit steigendem Fistelgrad zunimmt [Andren-Sandberg, 2011].

Häufige fistelassoziierte Komplikationen

Im Vergleich zu Patienten ohne Pankreasfistel zeigten Patienten mit Pankreasfistel signifikant häufiger abdominelle Flüssigkeitsformationen im CT und Arrosionsblutungen, die signifikant häufiger zu Relaparotomien führten. Besonderes Augenmerk muss dabei auf die Fälle gerichtet werden, bei denen es postoperativ zu Arrosionsblutungen kam. Alle 9 erfassten Arrosionsblutungen ereigneten sich in der Patientengruppe mit Pankreasfisteln. 3 Patienten (33,3%) hatten Fistelgrad B und 6 Patienten (66,7%) Fistelgrad C. Auch Grützmann et al. beschrieben in einer Arbeit mit 945 Patienten die steigende Inzidenz von Arrosionsblutungen mit steigendem Fistelgrad. 16 Patienten (1,7%) hatten Fistelgrad B und 38 Patienten (4,0%) hatten Fistelgrad C. In der Arbeit von Grützmann et al. war die Ausbildung einer Arrosionsblutung mit einer erhöhten Mortalität verbunden [Grützmann et al., 2015]. Auch in dieser Arbeit verstarben 4 Patienten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage als unmittelbare Folge einer Pankreasfistel. 3 der 4 Patienten hatten eine Pankreasfistel Grad C und erlitten eine Arrosionsblutung, die zum Tod führte.

Patienten mit Fistelgrad C erlitten im Vergleich zu Patienten mit einem biochemischen Leck und Fistelgrad B nicht nur häufiger Arrosionsblutungen, sondern benötigten auch häufiger Relaparotomien und hatten signifikant häufiger einen postoperativen Krankenhausaufenthalt von über 30 Tagen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Ergebnissen anderer durchgeführter Studien [Knight et al., 2010; Kocher et al., 2005; Pratt et al., 2008].

Postoperativer Krankenhausaufenthalt

In dieser Studie verblieben Patienten mit der Komplikation Pankreasfistel postoperativ im Median 10 Tage länger im Krankenhaus als Patienten ohne diese Komplikation. Dies kann durch die zusätzlich benötigten Bluttransfusionen und den in der Regel benötigten Aufenthalt auf einer Intensivstation erklärt werden. Mit steigendem Fistelgrad stieg die Prozentzahl der

Patienten mit einem verlängerten postoperativen Aufenthalt an. Insbesondere Patienten mit Fistel Grad C verblieben signifikant häufiger nach der Operation über 30 Tage lang im Krankenhaus (Biochemisches Leck: 7,0%, Grad B: 37,7% und C: 69,0%).

Auch in anderen Studien, wie in der von Pratt et al., wurde ein signifikant verlängerter Krankenhausaufenthalt von bis zu 35 Tagen bei Patienten mit Pankreasfisteln beschrieben [Pratt et al., 2007].

Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo

Um die Schwere postoperativer Komplikationen einordnen und graduieren zu können, wurde in dieser Arbeit die Klassifikation nach Clavien-Dindo verwendet. Obwohl die Komplikationsraten, die Morbiditätsraten und die Art der Komplikationen dieser Arbeit mit den Ergebnissen der oben erwähnten Studien übereinstimmen, darf bei der Interpretation der Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden, dass viele dieser Studien andere Scores bzw. Definitionen für die postoperative Morbidität benutzt haben. Oft wurde der POSSUM bzw. der für die Pankreaschirurgie angepasste P-POSSUM verwendet, um die Komplikationsraten einzuordnen [Knight et al., 2010; Kocher et al., 2005; Pratt et al., 2008]. Zudem variiert der Erhebungszeitraum der verschiedenen Studien. Die meisten Studien erfassen Komplikationen nur bis zum 30. postoperativen Tag. In dieser Arbeit wurden alle Komplikationen bis zur Entlassung berücksichtigt. In 68 Fällen wurden die Patienten erst nach dem 30. postoperativen Tag entlassen. Die längste verzeichnete stationäre Verweildauer betrug 143 Tage. Die Verwendung anderer Scores und der unterschiedliche Erfassungszeitraum können einen direkten Vergleich der Daten erschweren. Die dennoch vergleichbaren Ergebnisse aller erwähnten Studien deuten auf die hohe Reliabilität und Sensitivität der verschiedenen, in der Pankreaschirurgie verwendeten, Scoring-Systeme, wie z.B. der Klassifikation nach Clavien-Dindo, hin. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Fistelgrad gleichzeitig auch der Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo signifikant ansteigt ($p \leq 0,001$).

Mikrobiologie

Sato et al. beschrieben die Korrelation von Pankreasfisteln und einer positiven Kultur für *Candida albicans* [Sato et al., 2017]. Auch in dieser Arbeit war der Nachweis von *Candida albicans*, *Enterococcus faecium* sowie von Streptokokken im postoperativen Drainagenabstrich signifikant mit der Ausbildung von Pankreasfisteln assoziiert. Bei der Betrachtung dieses Ergebnisses stellt sich die Frage, ob der positive Abstrich durch eine primäre Besiedelung bedingt ist, oder ob die Drainage als Eintrittspforte fungiert hat und es sekundär zu einer unerwünschten Infektion durch die Keime kam. Für einen sekundären Prozess spricht die Tatsache, dass nur bei einem Patienten sowohl ein intra- als auch postoperativer Nachweis von *Candida albicans* gelungen ist. Bei 18 Patienten erfolgte erst im

postoperativen Verlauf ein positiver Nachweis. Der alleinige postoperative Nachweis scheint trotz signifikantem Ergebnis nicht genügend Aussagekraft zu haben, um pauschal eine *Candida albicans* Kolonisation als Risikofaktor für die Entwicklung von postoperativen Fisteln deuten zu können.

Die Fallzahlen der Patienten mit positivem Nachweis von *Enterococcus faecium* und Streptokokken sind sehr gering, so dass das signifikante Ergebnis kritisch gesehen werden muss.

5.5 Antizipation von Pankreasfisteln mit Hilfe laborchemischer Parameter der ersten zwei postoperativen Tage

Leukozyten

Im Vergleich zum biochemischen Leck (früher Fistelgrad A), sind die Fisteln Grad B und Grad C klinisch relevant. Patienten mit klinisch relevanter Fistel entwickeln Infektionszeichen. Dazu zählen nicht nur eine erhöhte Temperatur über 38°C, eine lokale Rötung, Verhärtungen oder eitriges Sekret aus der Drainage, sondern auch eine Leukozytose im Blutbild. Folglich erscheint der Ansatz sinnvoll Leukozytenwerte an frühen postoperativen Tagen als möglichen Indikator für eine drohende Pankreasfistel zu nutzen. Im untersuchten Patientenkollektiv waren es vor allem die Leukozytenwerte des zweiten postoperativen Tages, die ab einem Wert von > 12,8 U/l signifikant mit der Ausbildung einer postoperativen Pankreasfistel einhergingen. In der aktuellen Literatur wird die laborchemische Leukozytose immer wieder als Risikofaktor genannt, jedoch ist kein vergleichbarer Cut-Off-Wert beschrieben, der die Einordnung dieses Ergebnisses erlaubt [Kinaci et al., 2016; Veillette et al., 2008]. Es darf nicht vergessen werden, dass eine Leukozytose ein unspezifischer Entzündungsparameter ist und sehr häufig reaktiv nach operativen Eingriffen beobachtet werden kann. Dies wird auch durch den ermittelten Cut-Off-Wert von 12,8 U/l klar, wenn man die dafür geltende Sensitivität und Spezifität von jeweils etwa 60% betrachtet. Auch wenn steigende Leukozytenwerte am ersten und zweiten postoperativen Tages signifikante Indikatoren für eine postoperative Pankreasfistel sind, bedarf es weiterer Parameter, die zusätzlich zu den Leukozytenwerten das Potenzial laborchemischer Parameter als Indikator für eine Pankreasfistel steigern.

Amylase im Serum

Schon früh war die Bedeutung erhöhter Serum-Amylase-Werte für die Diagnostik von postoperativen Pankreasfisteln klar. In aktueller Literatur sind jedoch keine Referenzwerte im Sinne eines Cut-Off-Wertes beschrieben, die frühzeitig auf die Entstehung einer Pankreasfistel hindeuten. So wird z.B. auch in der allgemeingültigen Definition von 2016 der

ISGPS nur von einer „für das jeweilige Institut oberen, normalen Serum-Amylase-Aktivität“ gesprochen [Bassi et al., 2017]. Je nach Institut unterscheiden sich die Referenzwerte für die Amylase im Serum erheblich. Insgesamt kann ein Referenzbereich zwischen 20 U/l bis 130 U/l angegeben werden. Folglich stellt sich die Frage, ab wann von einer klinisch relevanten Steigerung der Amylaseaktivität im Serum gesprochen werden kann. Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit ergab sich ein Cut-Off-Wert von 143,5 U/l für den ersten postoperativen Tag bezüglich der frühen Vorhersage von Pankreasfisteln. Für diesen Wert konnte eine Sensitivität und Spezifität von etwa 70% ermittelt werden.

Der ermittelte Wert von 143,5 U/l Wert liegt über dem in der Literatur ermittelten, oberen Grenzwert von 130 U/l. Wünschenswert wäre ein niedrigerer Wert, der schon frühzeitig, d.h. schon vor einem deutlichen Anstieg über den Referenzbereich, einen Hinweis auf eine postoperative Pankreasfistel gibt. Dies konnte in dieser Arbeit für den zweiten postoperativen Tag erreicht werden. Hier lag der berechnete Cut-Off-Wert gemittelt bei 80 U/l. Allerdings sind die Sensitivität und die Spezifität für diesen Wert mit 65% noch geringer als für den ersten postoperativen Tag. Auch das Patientenkollektiv von 82 Personen ist deutlich kleiner als das Patientenkollektiv von 187 für die Berechnungen am ersten postoperativen Tag. Folglich sind beide Werte in ihrer Aussagekraft nur schwer miteinander vergleichbar.

Zusammenfassend konnte mit dem Cut-Off-Wert von 143,5 U/l für den ersten postoperativen Tag gezeigt werden, dass Patienten, die schon am ersten postoperativen Tag eine über dem Referenzbereich liegende Amylaseaktivität gezeigt haben, auch signifikant häufiger eine Pankreasfistel entwickelt haben. Wünschenswert wäre dennoch ein prospektives Studiendesign, bei dem standardmäßig die Amylase im Serum bei allen Pankreasresezierten Patienten am ersten und zweiten postoperativen Tag gemessen wird. So kann ein Cut-Off-Wert mit einer höheren Sensitivität und Spezifität bestimmt werden und ein Selektionsbias verhindert werden.

Amylase aus der Drainage

Im Zentrum aktueller Studien steht die Theorie, dass Amylasewerte aus der Drainage für die Vorhersage von postoperativen Pankreasfisteln genutzt werden können. Im Rahmen zahlreicher Studien wird nach einem idealen Cut-Off-Wert für die Amylase aus der Drainage gesucht, der postoperativ Risikopatienten möglichst frühzeitig identifizieren soll. Die Cut-Off-Werte für die Amylase aus der Drainage schwanken in bereits durchgeführten Studien zwischen 100 U/l und 5000 U/l [Fong et al., 2015; Molinari et al., 2007; Partelli et al., 2014]. Sie beziehen sich je nach Studie auf unterschiedliche Erhebungszeitpunkte. Während Molinari et al. den idealen Cut-Off-Wert für den ersten postoperativen Tag beschrieben haben, beziehen sich Partelli et al. auf den fünften postoperativen Tag [Molinari et al., 2007; Partelli et al., 2014]. In dieser Arbeit konnte ein Cut-Off-Wert für die Vorhersage von postoperativen Pankreasfisteln von 273,5 U/l für den zweiten postoperativen Tag ermittelt

werden. Somit liegt der Wert im unteren Bereich der in der Referenzliteratur angegebenen Werte (100 U/l - 5000 U/l). Das entspricht dem Trend aktueller Studien, die den Fokus eher auf die niedrigeren Cut-Off-Werte zwischen 100 U/l und 350 U/l legen, da diese eine höhere Sensitivität und Spezifität aufweisen [Israel et al., 2014; Sutcliffe et al., 2012]. Der Vergleich fällt dennoch schwer, da die meisten Studien prospektiv sind und den ersten postoperativen Tag für die Cut-Off-Wert-Berechnungen heranziehen. In dieser Studie konnte allerdings aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kein Wert für den ersten postoperativen Tag bestimmt werden, da die Amylase aus der Drainage nur bei 13 Patienten bestimmt wurde. Erst ab 2015 wurde bei allen Pankreas-resezierten Patienten routinemäßig die Amylase aus der Drainage am 2. postoperativen Tag bestimmt. Trotz des retrospektiven Studiendesigns dieser Arbeit darf der ermittelte Wert von 273,5 U/l nicht allzu kritisch gesehen werden, da dieser Wert eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 90% erreicht ($p=0,017$). Der in der Studie von Fong et al. ermittelte Cut-Off-Wert von 612 U/l für den ersten postoperativen Tag erreichte eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 79% [Fong et al., 2015]. In diesem Kontext ist das Ergebnis dieser Studie mit dem der anderen Studien vergleichbar.

Tag des Drainagenzuges

Aufgrund der Häufigkeit und der Folgeschwere der postoperativen Pankreasfistel platzieren viele Chirurgen bereits intraoperativ intraperitoneale Drainagen in das Operationsgebiet mit dem Ziel eine mögliche Anastomoseninsuffizienz frühzeitig zu detektieren. Gegenstimmen kritisieren dieses Verfahren, da ihrer Ansicht nach der Drainagensog eine Pankreasfistel verursachen kann und eine postoperative Einlage zu einem späteren Zeitpunkt immer noch möglich ist. Als Mittelweg zwischen diesen beiden Ansichten entwickelte sich der Ansatz des frühen postoperativen Drainagenzuges. Im Zentrum der Diskussion steht die Ermittlung des postoperativen Tages, an dem die Drainage zum idealen Zeitpunkt entfernt werden kann. Das bedeutet so früh wie möglich, um Drainagen-assoziierte Komplikationen zu verhindern, aber auch so spät wie nötig, um das entstehende Sekret ausreichend ablaufen lassen zu können. In dieser Arbeit wiesen Patienten mit Pankreasfistel eine im Median um einen Tag längere Liegedauer der Drainage auf als Patienten ohne Pankreasfistel (6 Tage vs. 5 Tage; $p=0,003$). Als günstigen Zeitpunkt für einen frühen, aber dennoch gefahrlosen Drainagenzug konnte der fünfte postoperative Tag ermittelt werden. Dies entspricht grob den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Bassi und Kollegen, die zeigten, dass der frühe Drainagenzug bis zum 3. postoperativen Tag, im Vergleich zu einem späteren Drainagenzug nach dem 5. postoperativen Tag, in einer Senkung der postoperativen Komplikationen resultiert [Bassi et al., 2010]. Auch neuere Studien aus dem Jahr 2017 geben einen Cut-Off-Wert vor dem fünften postoperativen Tag an. Ein Beispiel ist die in „Annals of Surgery“ veröffentlichte Arbeit von Beane und Kollegen. Sie geben als idealen Zeitpunkt für den Drainagenzug den dritten postoperativen Tag an [Beane et al., 2017]. Somit ist der in dieser Studie ermittelte Wert von

5 Tagen ganze 2 Tage später als der in beiden Vergleichsstudien ermittelte Wert von 3. Der ermittelte Tag dieser Arbeit beruht auf dem retrospektiv erhobenen Median der Drainageliegedauer des untersuchten Patientenkollektivs und fällt daher höher aus als der Cut-Off-Wert der anderen beiden prospektiven Studien. Es erscheint nicht verwunderlich, dass im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung Patienten mit Pankreasfistel eine durchschnittlich längere Drainageliegedauer aufweisen als Patienten ohne Pankreasfistel. Insgesamt spiegelt das Ergebnis dieser Arbeit die Tendenz von vorausgegangenen Studien wider und ist auch aufgrund der Sensitivität und Spezifität von jeweils 70% als weitgehend reliabel zu betrachten.

5.6 Radiologischer Teil

Radiologisches Patientenkollektiv

Von 324 in die Studie eingeschlossenen Patienten, konnten insgesamt 164 radiologisch ausgewertet werden. 160 Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da ihr Datensatz ein für die Segmentierung inkompatibles Kernel hatte. Computertomographische Bilder basieren auf Rohdaten, die durch Rotation der Röntgenröhre und des Detektorsystems um den Patienten akquiriert werden. Im Rahmen der Bildrekonstruktion werden aus diesen Rohdaten Bilder rekonstruiert. Ein Rekonstruktionsparameter ist dabei das gewählte „(Faltungs-)Kernel“, das einer der wichtigsten Parameter hinsichtlich der resultierenden Bildqualität ist. Dabei handelt es sich um einen Parameter, der die Kantenschärfe beeinflusst. Bei schärferen Werten resultiert eine stärkere Wahrnehmung von Rauschen. So sollte die Auswahl des geeigneten Rekonstruktions-Kernels auf der klinischen Fragestellung beruhen. Zum Beispiel eignen sich sog. „weiche“ Kernel aufgrund des resultierenden geringen Bildrauschens für die Beurteilung von Lebertumoren und des Gehirnparenchyms. Folglich liegt die Wahl des angemessenen Rekonstruktions-Kernels zum Zeitpunkt der Bildrekonstruktion in der Hand des CT-Benutzers. Im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns kann die Wahl des Kernels nicht mehr rückgängig gemacht werden, sofern die ursprünglichen Daten nicht mehr vorliegen. Sinnvoll wäre für diesen Zweck eine prospektive Studie, die alle eingeschlossenen Datensätze mit einem im Vorhinein festgelegten, für die Studie geeigneten, Kernel generiert. Insgesamt konnten jedoch im Rahmen dieser Arbeit 164 Patientenfälle ausgewertet werden. Vergleichsstudien wie die von Sandini et al. und Yardimci et al. beschreiben Fallzahlen von 117 und 76 Patienten. Somit ist die Fallzahl dieser Studie deutlich höher als die der Vergleichsstudien [Sandini et al., 2015; Yardimci et al., 2015]. Dennoch muss erwähnt werden, dass beide Vergleichsstudien mit nicht kontrastverstärkten Bildsätzen arbeiteten, wohingegen diese Studie ausschließlich kontrastverstärkte Datensätze untersuchte. Bisher ist keine andere vergleichbare Studie mit kontrastverstärkten Datensätzen bekannt.

Histogrammauswertung

Im Rahmen der Histogrammauswertungen wurden die beiden Parameter „Skewness“ und „Kurtosis“ bestimmt, um Rückschlüsse auf die Textur des Pankreasparenchyms ziehen zu können.

„Skewness“

„Skewness“ beschreibt die Art und Stärke der Asymmetrie der Grauwertverteilung der gemessenen HU im Pankreasparenchym. Eine negative Skewness wird mit einem hohen Fettanteil assoziiert. Ein hoher Fettgehalt ist als Risikofaktor für die Entwicklung von Pankreasfisteln bekannt. Trotz ausbleibender Signifikanz konnte ein deutlicher Trend zu stärker negativen Skewnesswerten in der Patientengruppe mit Pankreasfistel demonstriert werden. Diese Tendenz zeigte sich insbesondere im Medianvergleich beider Gruppen. Dies erscheint schlüssig, da Patienten mit Pankreasfistel in der Theorie einen höheren Fettgehalt des Pankreasparenchyms aufweisen und somit auch die stärker negativen Skewness-Werte aufweisen sollten. Es bedarf weiterer Studien zur Untersuchung dieser Tendenz, da es im klinischen Alltag denkbar und realisierbar wäre bei den detektierten Risikopatienten der Entstehung einer Pankreasfistel vorzubeugen. Es wäre beispielsweise denkbar, die Pankreatikogastrostomie als bevorzugte Methode bei schwierigen Rekonstruktionsbedingungen zu wählen oder die postoperative Drainagenliegedauer zu verlängern. Neben der Tendenz zu stärker negativen Medianwerten in der Pankreasfistelgruppe fällt allerdings auf, dass die Skewness-Werte in beiden verglichenen Gruppen negativ waren. Dies kann eventuell dadurch erklärt werden, dass das Pankreasparenchym selbst einen gewissen Grundfettgehalt besitzt. Folglich besteht die Gefahr, dass auch völlig gesunde Patienten negative Skewness-Werte aufweisen. Für die Fragestellung dieser Arbeit wird allerdings ein Parameter benötigt, der Fett nicht nur detektieren, sondern auch quantifizieren kann. Nur so können Patienten mit relevant erhöhtem Parenchymfettgehalt von Patienten mit normalem Grundfettgehalt unterschieden werden. Es stellt sich die Frage, ob der Parameter „Skewness“ für die Texturanalyse von Pankreasparenchym und insbesondere für die Risikograduierung bezüglich postoperativer Pankreasfisteln sinnvoll genutzt werden kann. Leider ist der Parameter bislang nur im Rahmen anderer Fragestellungen untersucht worden. Ein Beispiel ist die von Takahashi et al. durchgeführte Studie mit dem Ziel Angiomyolipome der Niere von Nierenzellkarzinomen in nativer CT-Bildgebung zu unterscheiden. Die Ermittlung der „Skewness“ sollte helfen das Fett in Angiomyolipomen zu identifizieren und so die beiden Krankheitsentitäten zu unterscheiden. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die „Skewness“ allein nicht ausreicht, um Fett in einer Raumforderung zu beweisen. In Zusammenschau mit anderen Parametern kann die „Skewness“ aber hilfreich sein Fett zu identifizieren [Takahashi et al., 2016].

Um die Frage letztendlich zu klären, ob der Parameter „Skewness“ getrennt für sich oder in Zusammenschau mit anderen Parametern dabei helfen kann, Patienten mit erhöhtem Fettgehalt des Pankreasparenchyms zu identifizieren, kann aufgrund dieser einzelnen retrospektiv durchgeführten Studie nicht endgültig geklärt werden. Weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv sind von Nöten, um diesen Ansatz weiter zu verfolgen.

„Kurtosis“

„Kurtosis“ beschreibt die Spitzigkeit der Wahrscheinlichkeitsverteilung der gemessenen Hounsfield-Units im Pankreasparenchym. Eine geringe Spitze beschreibt eine relativ gleichmäßige Verteilung, wohingegen eine große Spitze extreme, aber dafür seltene Ereignisse charakterisiert. So kann die Inhomogenität des Pankreasparenchyms quantifiziert werden. In anderen Studien wurde der Parameter auch genutzt, um den Fibrosegehalt des untersuchten Organes zu beschreiben, wie beispielsweise in der Studie von Lubner et al., in der das Leberparenchym auf den Fibrosegehalt untersucht wurde. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass mit steigendem Fibrosegrad die Kurtosis-Werte sinken [Lubner et al., 2017]. Um das Ergebnis auf diese Arbeit anzuwenden, muss von der Theorie ausgegangen werden, dass Patienten mit hohem Fibrosegehalt niedrigere Kurtosis-Werte haben müssen als Patienten mit weichem Pankreasparenchym. Grundlage ist die bekannte Tatsache, dass ein hoher Grad an Fibrosierung als protektiver Faktor bezüglich der Entwicklung von Pankreasfisteln gilt. Vergleicht man die Kurtosis-Mediane von beiden untersuchten Gruppen (Fistel(ja)/Fistel(nein)), so kann festgehalten werden, dass der Median der Gruppe ohne Pankreasfistel niedriger war als der Median der Gruppe mit Pankreasfistel (-0,08 vs. -0,03). In der statistischen Analyse war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Dennoch zeigt sich die Tendenz, die auch in der Studie von Lubner et al. beschrieben wurde und es kann vorsichtig festgehalten werden, dass niedrige Kurtosis-Werte auf ein fibrosiertes Pankreasparenchym hindeuten können. Vonnöten wären weitere Vergleichsstudien, die auch die Textur von Pankreasparenchym untersuchen. Bislang konnte keine vergleichbare Referenzliteratur gefunden werden. Der alleinige Parameter Kurtosis scheint allerdings keine ausreichende Aussagekraft zu haben, um Risikopatienten für die Entwicklung von Pankreasfisteln identifizieren zu können.

Hounsfield-Units (HU) in portalvenöser Phase

Ziel der Studie war es einen Cut-Off-Wert der HU im präoperativen CT-Bild in portalvenöser Phase zu ermitteln, der die Identifikation von Risikopatienten für die Ausbildung einer postoperativen Pankreasfistel ermöglicht. Im Vergleich zu anderen Vorgängerstudien, die erfolgreich einen Cut-Off-Wert für die Bildgebung in nativer Phase ermitteln konnten, wurde bewusst die portalvenöse Phase für diesen Studienzweck gewählt. Jeder Patient wird präoperativ einer CT-Bildgebung in portalvenöser Phase unterzogen, wohingegen die native

Pankreas-Untersuchung nicht zum Standardprotokoll der Staginguntersuchung beim Pankreaskarzinom zählt. Auch aus Strahlenschutz- und ökonomischen Gründen ist die Durchführung der präoperativen Bildgebung in nur einer Phase günstig. Folglich wäre es sinnvoll, die ohnehin standardmäßig portalvenös durchgeführte CT-Untersuchung auch für die Antizipation von postoperativen Komplikationen nutzen zu können. Ein Cut-Off-Wert konnte im Rahmen dieser Studie nicht ermittelt werden, da sich die mittleren HU der beiden untersuchten Gruppen (Fistel(ja)/Fistel(nein)) nicht signifikant voneinander unterscheiden (78,0 HU vs. 78,4 HU). Es stellt sich die Frage, warum das erfolgreiche Studiendesign für die native CT-Bildgebung nicht auch auf eine portalvenöse Bildgebung angewendet werden kann. Im Vergleich zu nativer Bildgebung wird bei der Bildgebung in portalvenöser Phase Kontrastmittel benutzt. Der Einsatz von intravenös appliziertem Kontrastmittel führt dabei zu einer Dichteanhebung der im CT-Bild abgebildeten Strukturen, da das Kontrastmittel selbst eine höhere Röntgendichte hat. Je nach Art und Konzentration des Kontrastmittels erreicht es HU zwischen 100 und 300. Fettgewebe allein hingegen erreicht nur Werte zwischen -80 und -100. Die durchschnittlichen Dichtewerte beider Gruppen lagen etwa bei 78. Die Spannweite lag dabei zwischen -8 HU und 149 HU. Mit -8 HU war der niedrigste Wert von dem für Fett angegebenen Rahmen von -80 HU bis -100 HU weit entfernt. Ein Grund ist die eben beschriebene Dichte des verwendeten Kontrastmittels, welches dadurch die HU erhöht und somit die Werte für den Untersuchungszweck dieser Arbeit „verfälscht“. Folglich konnte deshalb auch die Pankreas-Stiffness nicht mit Hilfe von HU quantifiziert werden. Neben den kontrastmitteleigenen Einflussfaktoren sind es auch viele patientenbezogene Parameter, die einen standardisierten Vergleich der gemessenen HU erschweren. Die venösen Abstromverhältnisse, das zum Erhebungszeitpunkt aktuelle Herzzeitvolumen und das Gewicht des Patienten können das Kontrastmittelverhalten während der Untersuchung erheblich beeinflussen. So hat das Körpergewicht einen großen Einfluss auf die Parenchymkontrastierung von Pankreas und Leber, sodass es zu einer Verzögerung der Kontrastierung kommen kann. Ein niedriges Herzzeitvolumen kann hingegen zu einer sehr hohen arteriellen Kontrastierung führen. Deshalb ist ein optimales Timing bei der Kontrastmittelgabe nicht immer realisierbar. Die große Spannweite der gemessenen Dichtewerte (-8 bis 149) ist Ausdruck dessen, dass viele Faktoren das Kontrastmittelverhalten und somit die gemessenen Dichtewerte beeinflussen können. Die beschriebenen Probleme zeigen, dass es sehr schwierig ist, ein zuverlässiges Verfahren für die portalvenöse CT-Bildgebung zu standardisieren, um bereits präoperativ postoperative Pankreasfisteln antizipieren zu können. Neuere CT-Systeme mit spektraler Detektortechnik (Philips IQON), in denen der Kontrastmitteleffekt aus dem Bild „subtrahiert“ wird, erlauben eine virtuell-native Bilddarstellung. Erste Studien werden bereits durchgeführt. Auch die Fragestellung dieser Arbeit eignet sich um mit Hilfe dieser neuen CT-Systeme untersucht zu werden.

Pankreas-Milz-Index

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte ein medianer Pankreas-Milz-Index von 0,8 berechnet werden. Dieser Wert stimmt in etwa mit den beschriebenen Werten von Vergleichsstudien überein. Yardimci et al. und Sandini et al. beschrieben Werte zwischen 0,67 und 0,7 [Sandini et al., 2015; Yardimci et al., 2015]. Dennoch muss erwähnt werden, dass beide Vergleichsstudien native CT-Bildgebung untersuchten. Der Pankreas-Milz-Index dieser Studie beruht auf den ermittelten HU in portalvenöser Phase. Folglich gelten für die Ermittlung des Index die gleichen Problemfelder wie auch bei der getrennten Hounsfield-Ermittlung für die jeweiligen Organe. Dennoch sind die Werte mit denen der Vorgängerstudien vergleichbar. Durch das Kontrastmittel sind die für das Milzparenchym ermittelten HU im gleichen Ausmaß erhöht wie auch die Werte für das Pankreasparenchym. Folglich bleibt das Verhältnis beider Werte zueinander unverändert.

Durchmesser des Ductus pancreaticus

Seit langem ist bekannt, dass ein weiter Ductus pancreaticus protektiv bezüglich der Entwicklung einer postoperativen Pankreasfistel gilt. Auch in unserer Studie konnte mit einer Signifikanz von $\leq 0,001$ gezeigt werden, dass Patienten mit einem weiteren Gang seltener Pankreasfisteln ausbilden. Der Mittelwert in der Patientengruppe ohne Pankreasfistel betrug 3,4 mm und der Median 2,9 mm. Dies entspricht den in der Referenzliteratur angegebenen Werten. Mehrere Gruppen beschreiben eine signifikant niedrigere Fistelrate bei Patienten mit einem Gangdurchmesser über 3 mm [Yamamoto et al., 2017; Yardimci et al., 2015]. Der in dieser Studie ermittelte Cut-Off-Wert beträgt 1,95 mm (gerundet 2 mm) für eine Sensitivität und Spezifität von etwa 70%. Dieser Wert liegt einen Millimeter unter dem in der Referenzliteratur beschriebenen Wert von 3 mm. Da die Gangweite jeweils manuell ausgemessen wurde und dabei Schwankungen von bis zu einem Millimeter auftreten können, sind diese Werte dennoch miteinander vergleichbar. Die Spannweite im untersuchten Patientenkollektiv betrug 1 mm bis 13,6 mm. In diesem Größenbereich ist der in dieser Studie ermittelte Wert von 2 mm vergleichbar mit anderen Studien, in denen 3 mm genannt wurden. Im Vergleich zu allen anderen radiologisch bestimmten Parametern für eine bereits präoperative Antizipation von postoperativen Pankreasfisteln, kommt dem Ausmessen der Gangweite des Ductus pancreaticus eine ganz besondere Bedeutung zu. Da jeder operierte Patient auch einer präoperativen CT-Bildgebung zugeführt wird, kann dieser Parameter bei allen Patienten bestimmt werden. Zudem handelt es sich um eine einfach und schnell durchzuführende Methode, die im Klinikalltag praktikabel ist. Die Weite des Ductus pancreaticus sollte zukünftig im Rahmen des standardisierten präoperativen radiologischen Befundes angegeben werden, da dies eine große Hilfe bei der Risikostratifizierung darstellt.

5.7 Limitationen

Der retrospektive Charakter dieser Arbeit bedingte mutmaßlich ein Selektionsbias des untersuchten Patientenkollektivs. Die insgesamt hohe Fistelrate des Patientengutes sowie insbesondere die hohe Pankreasfistelrate bei Pankreaslinksresektionen liegen vermutlich darin begründet. Retrospektiv wurden ausschließlich Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen eine Bestimmung der Amylase aus der Drainage erfolgt war. Von 2007 bis 2015 wurde die Amylase aus der Drainage vor allem bei Patienten bestimmt, bei denen postoperativ klinisch der Verdacht auf eine Pankreasfistel gestellt wurde. Erst ab 2015 wurde die Amylase aus der Drainage standardmäßig, unabhängig vom Verdacht der Ausbildung einer Fistel, bei allen operierten Patienten am zweiten postoperativen Tag bestimmt. Dies könnte folglich zur Selektion von Patienten geführt haben, die im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes tatsächlich eine Pankreasfistel entwickelten.

Das retrospektive Design bedingte zudem die relativ geringe Größe des radiologisch ausgewerteten Patientenkollektivs. Von insgesamt 324 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten nur 164 unter radiologischen Gesichtspunkten ausgewertet werden, da der Datensatz von 160 Patienten ein für die Segmentierung inkompatibles Kernel hatte.

Bei der Auswertung kontrastverstärkter Datensätze könnte die hohe Dichte des Kontrastmittels eine Verfälschung der gemessenen HU-Werte bedingt haben. Es liegen keine Studien mit kontrastverstärkten Datensätzen zum Vergleich vor.

Zuletzt könnten patientenbezogene Faktoren wie z.B. ein niedriges Herzzeitvolumen sowie ein hohes Körpergewicht die Kontrastierung des Pankreasparenchyms und somit auch die gemessenen Werte beeinflusst haben.

6. Schlussfolgerung

Die in dieser Arbeit beschriebenen postoperativen Mortalitäts- und Komplikationsraten zeigen die Dringlichkeit einer möglichst frühen Antizipation der gefürchteten Komplikation „Pankreasfistel“. Die vorliegende Dissertationsarbeit konnte hierzu einen Beitrag leisten, indem viele unterschiedliche, in diversen Arbeiten oftmals nur für sich allein untersuchte, Ansätze zusammengetragen und als Risikofaktoren identifiziert wurden. Die Identifizierung von besonders gefährdeten Patienten ist gelungen. Besonderes Augenmerk muss auf Patienten gerichtet werden, die ein hohes Körpergewicht und einen BMI über 25 kg/m² haben und die einer Pankreaslinksresektion unterzogen werden sollen. Patienten mit Pankreaslinksresektion weisen die höchsten Pankreasfistelraten auf, vor allem im Vergleich zur Patientengruppe, die einer Whipple-OP unterzogen wurde. Hier konnte signifikant die niedrigste Fistelrate verzeichnet werden. Soll ein Patient eine Whipple-Operation bekommen, so soll, wenn möglich, die Pankreatikojejunostomie der Pankreatikogastrostomie als Rekonstruktionsmethode vorgezogen werden. Patienten mit der Diagnose „Adenokarzinom“ zeigten im Vergleich zu Patienten mit anderen Krankheitsentitäten eine signifikant geringere Tendenz zur Ausbildung von postoperativen Pankreasfisteln. Vor allem in der Patientengruppe der Adenokarzinome mit Lokalisation im Pankreaskopf war die Fistelinzidenz besonders niedrig. Das TNM-Stadium hatte dabei keinen Einfluss auf die Fistelrate.

Hinsichtlich des postoperativen Managements kann aufgrund der Datenlage dieser Arbeit der fünfte postoperative Tag für einen frühen, aber dennoch gefahrlosen Drainagenzug empfohlen werden. Hilfreiche laborchemische Parameter, die frühzeitig, d.h. bereits am zweiten postoperativen Tag, eine Pankreasfistel ankündigen können sind Leukozytenwerte > 12,8 U/l, eine Amylaseaktivität im Serum > 79,5 U/l, als auch eine Amylaseaktivität in der Drainage > 273,5 U/l. Auch der positive Nachweis von Candida-Spezies, Enterococcus faecium sowie von Streptococcus im postoperativen Drainagenabstrich kann ein Hinweis für eine Pankreasfistel sein.

Wie wichtig eine möglichst frühe Identifikation von Risikopatienten ist, zeigen die in dieser Arbeit untersuchten Komplikationen, die mit der Ausbildung einer Pankreasfistel assoziiert sind. Der Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo stieg signifikant mit steigendem Fistelgrad an. Betroffene Patienten hatten signifikant häufiger zusätzliche Komplikationen, insbesondere Patienten mit Fistel Grad C hatten eine verlängerte postoperative Verweildauer im Krankenhaus über 30 Tage, erlitten postoperative Blutungskomplikationen bis hin zur Arrosionsblutung und benötigten häufiger Relaparotomien. Patienten mit Fistelgrad B zeigten vergleichsweise signifikant häufiger abdominellen Verhalt im CT und einen

antibiotikpflichtigen postoperativen Verlauf. Die postoperative fistelassoziierte Mortalität betrug im untersuchten Kollektiv 3,5%.

Um Pankreasfisteln schon präoperativ antizipieren zu können wurde in dieser Arbeit auch die präoperative CT-Bildgebung in portalvenöser Phase untersucht. Die im Histogramm ermittelten Parameter „Skewness“ und „Kurtosis“ eignen sich nicht zur Vorhersage von postoperativen Pankreasfisteln. Eine große Bedeutung kommt der Bestimmung der Gangweite des Ductus pancreaticus im präoperativen CT-Bild zu. Patienten mit einer Gangweite ≤ 2 mm haben ein signifikant erhöhtes Risiko eine postoperative Pankreasfistel zu entwickeln. Das Ausmessen der Gangweite scheint eine simple, alltagstaugliche und schnelle Methode zu sein, um Risikopatienten schon präoperativ in Zusammenschau mit anderen Risikofaktoren identifizieren zu können. Es ist sinnvoll die Gangweite bei jedem Patienten, der einer Pankreasresektion zugeführt werden soll, präoperativ zu bestimmen.

Zusammenfassend lassen sich folgende Risikofaktoren und protektive Faktoren beschreiben:

Evaluationszeitpunkt	Ungünstige Faktoren	Günstige Faktoren
Präoperativ	Hohes Körpergewicht BMI > 25 kg/m ²	Adenokarzinom im Pankreaskopf
	Ductus pancreaticus ≤ 2 mm	
	Pankreatikogastrostomie bei geplanter Whipple-OP	Geplante Whipple-OP mit Pankreatikojejunostomie
	Geplante Pankreaslinksresektion	
Postoperativ	Leukozyten > 12,8 U/l Serumamylase > 79,5 U/l Drainagenamylase > 273,5 U/l	
	Candida-Spezies/Enterococcus faecium/Streptococcus im Drainagenabstrich	

Tabelle 33: Ungünstige und günstige Faktoren bezüglich Pankreasfisteln.

Mit Hilfe der ermittelten Risikofaktoren wäre zukünftig die Entwicklung eines Risiko-Scores für die sichere Identifizierung von Risikopatienten möglich. Wünschenswert wäre für diesen Zweck ein prospektives Studiendesign, um die Anwendbarkeit der Parameter auf ein größeres Gesamtkollektiv untersuchen zu können.

7. Zusammenfassung

Einleitung: Eine erhöhte Amylaseaktivität in der postoperativen Drainagenflüssigkeit sowie eine weiche Pankreas-Stiffness sind als Risikofaktoren für die Entwicklung von postoperativen Pankreasfisteln bekannt. Aktuell werden radiologische Verfahren diskutiert, die durch Bestimmung der Hounsfield-Units in der präoperativen CT-Bildgebung die Parenchym-Stiffness quantifizieren.

Fragestellung und Zielsetzung: Um postoperative Pankreasfisteln frühzeitig zu antizipieren, sollen Risikofaktoren identifiziert werden. Der ideale Tag für einen frühen postoperativen Drainagenzug soll ermittelt werden. Präoperative CT-Bildgebung in portalvenöser Phase soll genutzt werden um durch Ermittlung der Hounsfield-Units die Pankreasparenchym-Stiffness zu quantifizieren. Ein Cut-Off-Wert für die Weite des Ductus pancreaticus soll ermittelt werden.

Methoden: Die vom 01.07.2007 bis zum 01.03.2016 im Klinikum rechts der Isar durchgeführten Pankreasresektionen wurden erfasst und mittels Microsoft™ Excel und IBM SPSS Statistics statistisch ausgewertet. Das Bildmaterial wurde mit den Programmen itkSNAP, OsiriX und PRISM bearbeitet und war über das PACS-System des Klinikums rechts der Isar zugänglich.

Ergebnisse: Von den insgesamt 324 Patienten entwickelten 114 eine Pankreasfistel (35,2%). Die niedrigste Fistelrate zeigte sich in der Whipple-OP-Gruppe (24,9%), die höchste in der Pankreaslinksresektion-Gruppe (50,5%); p jeweils $\leq 0,001$. Ein BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$, eine Pankreatikogastrostomie im Rahmen einer Whipple-OP ($p=0,003$) sowie der Nachweis von *Candida albicans*, von *Enterococcus faecium* ($p \leq 0,001$) und von *Streptococcus* ($p=0,015$) im postoperativen Drainagenflüssigkeit-Abstrich begünstigten die Pankreasfistelausbildung. Das Vorliegen eines Adenokarzinoms, insbesondere im Bereich des Pankreaskopfes (Fistelrate 16,6%; ($p \leq 0,001$)) wirkte protektiv. Der ideale Zeitpunkt für den postoperativen Drainagenzug ist der 5. postoperative Tag ($p=0,003$).

Folgende signifikante Cut-Off-Werte von Laborparametern für die Vorhersage von Pankreasfisteln am 2. postoperativen Tag konnten ermittelt werden: Leukozyten: 12,8 U/l ($p \leq 0,001$), Serumamylase: 79,5 U/l ($p=0,037$), Drainagen-Amylase: 273,5 U/l ($p \leq 0,001$).

Ein Durchmesser des Ductus pancreaticus von $\leq 2 \text{ mm}$ stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen Pankreasfistel dar ($p \leq 0,001$).

Schlussfolgerung: Durch die Identifikation von patienten-, diagnose- und operationsbezogenen Risikofaktoren ist eine Selektion eines besonders für Pankreasfisteln gefährdeten Patientenguts gelungen. Cut-Off-Werte der Laborparameter „Leukozyten“,

„Serumamylase“ und „Amylase aus der Drainage“ eignen sich, um Pankreasfisteln schon am 2. postoperativen Tag zu antizipieren. Der ideale Zeitpunkt für einen sicheren Drainagenzug ist der 5. postoperative Tag.

Die präoperative CT-Bildgebung betreffend, eignen sich die mit Hilfe der Hounsfield-Units ermittelten Parameter „Skewness“ und „Kurtosis“ nicht um die Pankreas-Stiffness zu quantifizieren. Das Ausmessen des Ductus pancreaticus stellt eine alltagstaugliche und praktikable Methode dar, um Risikopatienten mit einem kleinen Durchmesser schon präoperativ identifizieren zu können.

8. Literaturverzeichnis

1. Andren-Sandberg A, Wagner M, Tihanyi T, Lofgren P, Friess H.
Technical aspects of left-sided pancreatic resection for cancer.
Dig Surg **16**, 305-312, doi:10.1159/000018740, (1999).

2. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Ditting T, Eich W, Ernst S, Fischli S, Fleck R, Fritze D, Füleß HS, Hahn JM, Hamm CW, Harenberg J, Hengstmann JH, Herzog W, Hofmann T, Holstege A, Huck K, Kähler J, Keller M, Klingmüller D, Köster R, Kowol S, Kuck KH, Löwe B, Loßnitzer N, Matzdorff A, Müller-Tasch T, Nienaber CA, Nikendei C, Pausch J, Petzsch M, Rösch W, Sauer N, Schäfer J, Scherbaum H, Schlehofer B, Schmidt M, Schneider H, Schuchert A, Schwab M, Schweikert HU, Stern H, Stocker H, Teschner A, Träder C, Usadel KH, Veelken R, Voll R, Wahl P, Wißner E, Zastrow A, Zeuzem S, Ziegler R, Zipfel S.
Duale Reihe Innere Medizin.
Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. 3. Auflage. 653-669, (2012).

3. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spänel-Borowski K, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch HG.
Duale Reihe Anatomie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York. 1. Auflage. 740-748, (2007).

4. Balzano G, Zerbi A, Cristallo M, Di Carlo V.
The unsolved problem of fistula after left pancreatectomy: the benefit of cautious drain management.
J Gastrointest Surg **9**, 837-842, doi: S1091-255X(05)00322-7, (2005).

5. Ban D, Shimada K, Konishi M, Saiura A, Hashimoto M, Uesaka K.
Stapler and nonstapler closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy: multicenter retrospective analysis of 388 patients.
World J Surg **36**, 1866-1873, doi: 10.1007/s00268-012-1595-z, (2012).

6. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P.
Pancreatic Fistula Rate after Pancreatic Resection.
Dig Surg **21**, 54-59, doi: 10.1159/000075943, (2004).

7. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso B, Buchler M.
Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition.
World J Surg **138**, 8-13, doi: 10.1016/j.surg.2005.05.001, (2005).
8. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CL, Salvia R, Buchler M; (International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS)).
The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After.
Surgery **161**, 584-591, doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014, (2017).
9. Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Talamini G, Pederzoli P.
Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial.
Ann Surg **252**, 207-214, doi: 10.1097/SLA.0b013e61e88, (2010).
10. Beane JD, House MG, Ceppa EP, Dolejs SC, Pitt HA.
Variation in Drain Management After Pancreatoduodenectomy:
Early Versus Delayed Removal.
Ann Surg, Publish Ahead of Print, doi: 10.1097/SLA.0000000000002570, (2017).
11. Belyaev O, Herden H, Meier JJ, Muller CA, Seelig MH, Herzog T, Tannapel A, Schmidt WE, Uhl W.
Assessment of pancreatic hardness - surgeon versus durometer.
J Surg R **158**, 53-60, doi: 10.2016/j.jss.2008.08.022, (2010).
12. Benninghoff, Drenckhahn.
Taschenbuch Anatomie.
Elsevier GmbH, München. 1. Auflage. 284-286, (2008).
13. Bilimoria MM, Cormier JN, Mun Y, Lee JE, Evans DB, Pisters PW.
Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation.
Br J Surg **90**, 190-196, doi:10.1002/bjs.4032, (2003).

14. Birkmeyer JD, Warshaw AL, Finlayson SR, Grove MR, Tosteson AN.
Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy.
Surgery **126**, 178-183, PMID 10455881, (1999).

15. Büchler MW, Uhl W, Malfertheiner P.
Pankreaserkrankungen.
Karger, Basel. 2. Auflage. 84-124, 134-166, 168-177, (2004).

16. Bundesamt für Strahlenschutz
Röntgendiagnostik: Häufigkeit und Strahlenexposition.
In: bfs.de (27.02.2019).
URL:<https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/diagnostik/roentgen/haeufigkeit-exposition.html>
(abgerufen am 06.07.2019 09:36 Uhr).

17. Busnardo AC, DiDio LJ, Tidrick RT, Thomford NR.
History of the pancreas.
Am J Surg **146**, 539-550, PMID 6356946, (1983).

18. Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM Jr.
Prevention and management of pancreatic fistula.
J Gastrointest Surg **13**, 163-173, doi: 10.1007/s11605-008-0534-7, (2009).

19. Carrère N, Abid S, Julio CH, Bloom E, Pradere B.
Spleen-preserving Distal Pancreatectomy with Excision of Splenic Artery and Vein:
A Case-matched Comparison with Conventional Distal Pancreatectomy with
Splenectomy.
World J Surg **31**, 375-382, doi: 10.1007/s00268-006-0425-6, (2007).

20. Casadei R, Ricci C, Taffurelli G, D'Ambra M, Pacilio CA, Ingaldi C, Minni F.
Are there preoperative factors related to a "soft pancreas" and are they predictive of
pancreatic fistulas after pancreatic resection?
Surg Today **45**, 708-714, doi: 10.1007/s00595-014-1045-7, (2015).

21. Diener MK, Hüttner FJ, Kieser M, Knebel P, Dörr-Harim C, Distler M, Grützmann R, Wittel UA, Schirren R, Hau HM, Kleespies A1, Heidecke CD, Tomazic A, Halloran CM, Wilhelm TJ, Bahra M, Beckurts T, Börner T, Glanemann M, Steger U, Treitschke F, Staib L, Thelen K, Bruckner T, Mihaljevic AL, Werner J, Ulrich A, Hackert T, Büchler MW; ChroPac Trial Group.
Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial.
Lancet **390**, 1027-1037, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31960-8, (2017).
22. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, Tomazic A, Bruns CJ, Busch OR, Farkas S, Belyaev O, Neoptolemos JP, Halloran C, Keck T, Niedergethmann M, Gellert K, Witzigmann H, Kollmar O, Langer P, Steger U, Neudecker J, Berrevoet F, Ganzera S, Heiss MM, Luntz SP, Bruckner T, Kieser M, Buchler MW.
Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial.
Lancet **377**, 1514-1522, doi: S0140-6736(11)60237-7, (2011).
23. Dindo DM, Demartines N, Clavien PA.
Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.
Ann Surg **240**, 205-213, PMID 15273542, (2004).
24. Fahy BN, Frey CF, Ho HS, Beckett L, Bold RJ.
Morbidity, mortality, and technical factors of distal pancreatectomy.
Am J Surg **183**, 237-241, doi: S0002961002007900, (2002).
25. Ferrone C, Warshaw AL, Rattner DW, Berger D, Zheng H, Rawal B, Rodriguez R, Thayer SP, Fernandez-del Castillo C.
Pancreatic Fistula Rates After 462 Distal Pancreatectomies: Staplers Do Not Decrease Fistula Rates.
J Gastrointest Surg **12**, 1691-1698, doi: 10.1007/s11605-008-0636-2, (2008).
26. Finan KR, Cannon EE, Kim EJ, Wesley MM, Arnoletti PJ, Heslin MJ, Christein JD.
Laparoscopic and open distal pancreatectomy: a comparison of outcomes.
Am Surg **75**, 679-680, PMID 19725289, (2009).

27. Fong ZV, Correa-Gallego C, Ferrone CR, Veillette GR, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernandez-del Castillo C.
Early drain removal-the middle ground between the drain versus no drain debate in patients undergoing pancreaticoduodenectomy.
Ann surg **262**, 378-383, doi: 10.1097/SLA.0000000000001038, (2015).
28. Gervais DA, Fernandez-del Castillo C, O'Neill MJ, Hahn PF, Mueller PR.
Complications after pancreatoduodenectomy: imaging and imaging-guided interventional procedures.
Radiographics **21**, 673-690, doi: 10.1148/radiographics.21.3.g01ma16673, (2001).
29. Gloor B, Friess H, Uhl W, Büchler MW.
A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis.
Dig Surg **18**, 21-25, doi: 10.1159/000050092, (2001).
30. Gooiker GA, v. Gijn W, Wouters MW, Post PN, Velde CJ, Tollenaar RA.
Systematic review and meta-analysis of the volume - outcome relationship in pancreatic surgery.
Br J Surg **98**, 485-494, doi: 10.1002/bjs.7413, (2011).
31. Grützmann R, Rückert F, Hippe-Davies N, Distler M, Saeger HD.
Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of postpancreatectomy hemorrhage in a high-volume center.
Surgery **151**, 612-620, doi: 10.1016/j.surg.2011.09.039, (2015).
32. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP.
Complications of pancreatic cancer resection.
Dig Surg **19**, 138-146, doi:10.1159/000052029, (2002).
33. Henne-Bruns D, Kremer B, Dürig M.
Duale Reihe Chirurgie.
Georg Thieme Verlag KG. 3. Auflage. 158, (2001).
34. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S et al..
Concomitant Benefit of Preoperative Irradiation in Preventing Pancreas Fistula Formation After Pancreatoduodenectomy.
Arch Surg **126**, 885-889, PMID 1854249, (1991).

35. Israel JS, Rettammel RJ, Levenson GE, Hanks LR, Cho CS, Winslow ER, Weber SM.
Does postoperative drain amylase predict pancreatic fistula after pancreatectomy?
J Am Coll Surg **18**, 978-987, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.048, (2014).
36. Kawai M, Tani M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Nishioka R, Miyazawa M, Uchiyama K, Yamaue H.
Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients.
Ann Surg **244**, 1-7, doi: 10.1097/01.sla.0000218077.14035.a6, (2006).
37. Kawaida H, Kono H, Watanabe M, Hosomura N, Amemiya H, Fujii H.
Risk factors of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy using triple-row stapler.
Surg today **48**, 95-100, doi: 10.1007/s00595-017-1554-2, (2018).
38. Kinaci E, Sevinc MM, Bayrak S, Bektas CT, Yardimci AH, Ozakay A.
Does the abdominal ultrasonography reliable in the diagnosis of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy in the first postoperative week?
Ann Surg Treat Res **91**, 254-259, doi: 10.4174/ast.2016.91.5.254, (2016).
39. Kleeff J, Diener M, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, Zehetner J, Müller M, Friess H, Büchler M.
Distal Pancreatectomy: Risk Factors for Surgical Failure in 302 Consecutive Cases.
Ann Surg **245**, 573-582, doi: 10.1097/01.sla.0000251438.43135.fb, (2007).
40. Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S.
Physiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York. 6. Auflage. 443-448, (2010).
41. Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, Büchler MW, Seiler CM.
Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy.
Br J Surg **92**, doi: 10.1002/bjs.5000, 539-546, (2005).
42. Knight BC, Kausar A, Manu M, Ammori BA, Sherlock DJ, O'Reilly DA.
Evaluation of surgical outcome scores according to ISGPS definitions in patients undergoing pancreatic resection.
Dig Surg **27**, 367-374, doi: 10.1159/000313693, (2010).

43. Kocher HM, Tekkis PP, Gopal P, Patel AG, Cottam S, Benjamin IS.
Risk-adjustment in hepatobiliary pancreatic surgery.
World J Gastroenterol **28**, 2450-2455, PMID 15832416, (2005).
44. Lee SE, Jang JY, Lee KU, Kim SW.
Clinical Comparison of Distal Pancreatectomy with or without Splenectomy.
J Korean Med Sci **23**, 1011-1014, doi: 10.3346/jkms.2008.23.6.1011, (2008).
45. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD.
Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula.
J Gastrointest Surg **8**, 951-959, doi:10.1016/j.gassur.2004.09.044, (2004).
46. Lubner MG, Malecki K, Kloke J, Ganeshan B, Pickhardt PJ.
Texture analysis of the live rat MDCT for assessing hepatic fibrosis.
Abdom Radiol (NY) **42**, 2069-2078, doi: 10.1007/s00261-017-1096-5, (2017).
47. Marchegiani G, Ballarin R, Malleo G, Andrianello S, Allegrini V, Pulvirenti A, Paini M, Secchettin E, Boriero F, Di Benedetto F, Bassi C, Salvia R.
Quantitative Assessment of Pancreatic Texture Using a Durometer: A New Tool to Predict the Risk of Developing a Postoperative Fistula.
World J Surg **41**, 2876-2883, doi: 10.1007/s00268-017-4073-9, (2017).
48. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, Nakeeb A, Zyromski NJ, Lillemoe KD.
Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula.
Ann Surg **246**, 1058-1064, doi: 10.1097/SLA.0b013e31814a6906, (2007).
49. Meniconi RL, Caronna R, Borreca D, Schiratti M, Chirletti P.
Pancreato-jejunostomy versus hand-sewn closure of the pancreatic stump to prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a retrospective analysis.
BMC surgery **13**, 23, doi:10.1186/1471-2482-13-23, (2013).
50. Möller TB, Reif E.
CT- und MRT-Normalbefunde.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York. 2. Auflage. 68-71, (2015).

51. Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G, Falconi M, Pederzoli P.
Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients.
Ann Surg **246**, 281-287, doi: 10.1097/SLA.0b013e3180caa42f, (2007).
52. Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussootti L, Zotti E, Ribotta G, Fegiz G, Fissi S, Roviario G, Peracchia A et al..
Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial.
Surgery **117**, 26-31, (1995).
53. Moskovic DJ, Hodges SE, Wu MF, Brunicardi FC, Hilsenbeck SG, Fisher WE.
Drain data to predict clinically relevant pancreatic fistula.
HPB (Oxford) **12**, 472-481, doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00212.x, (2010).
54. Müller M. und Mitarbeiter.
Chirurgie für Studium und Praxis.
Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach. 13. Auflage. 261-272, (2016/2017).
55. Nagakawa Y, Matsudo T, Hijikata Y, Kikuchi S, Bunso K, Suzuki Y, Kasuya K, Tsuchida A.
Bacterial contamination in ascitic fluid is associated with the development of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy.
Pancreas **42**, 701-706, doi: 10.1097/MPA.0b013e31826d3a41, (2013).
56. Nissen NN, Menon VG, Puri V, Annamalai A, Boland B.
A simple algorithm for drain management after pancreaticoduodenectomy.
Am Surg **78**, 1143-1146, PMID 23025959, (2012).
57. Ochiai T, Sonoyoma T, Soga K, Inoue K, Ikoma H, Shiozaki A, Juriu Y, Kubota T, Nakanishi M, Kikuchi S, Ichikawa D, Fujiwara H, Sakakura C, Okamoto K, Kokuba Y, Otsuji E.
Application of Polyethylene Glycolic Acid Felt with Fibrin Sealant to Prevent Postoperative Pancreatic Fistula in Pancreatic Surgery.
J Gastrointest Surg **14**, 884-890, doi: 10.1007/s11605-009-1149-3, (2010).

58. Partelli S, Tamburrino D, Crippa S, Facci E, Zardini C, Falconi M.
Evaluation of a predictive model for pancreatic fistula based on amylase value in drains after pancreatic resection.
Am J Surg **208**, 634-639, doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.03.011, (2014).
59. Peng YP, Zhu XL, Yin LD, Zhu Y, Wie JS, Wu JL, Miao Y.
Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and metaanalysis.
Sci Rep **7**, 185, doi: 10.1038/s41598-017-00311-8, (2017).
60. Pereira FL, Vasques FT, Moricz A, Campos T, Pacheco AM, Jr., Silva RA.
Correlation analysis between postpancreatoduodenectomy pancreatic fistula and pancreatic histology.
Rev Col Bras Cir **39**, 41-47, PMID 22481705, (2012).
61. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr.
Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme.
Ann Surg **245**, 443-451, doi: 10.1097/01.sla.0000251708.70219.d2, (2007).
62. Pratt W, Joseph S, Callery MP, Vollmer CM Jr.
POSSUM accurately predicts morbidity for pancreatic resection.
Surgery **143**, 8-19, doi: 10.1016/j.surg.2007.07.035, (2008).
63. Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, Molen van der A.
Referenzreihe Radiologie. Ganzkörper-Computertomographie, Spiral- und Multislice-CT.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York. 2. Auflage. 544-572, (2007).
64. Reiser M, Kuhn FP, Debus J.
Duale Reihe Radiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York. 4. Auflage. 543-563, (2017).
65. Saklad M.
Grading of patients for surgical procedures.
Anesthesiology **2**, 281-284, (1941).

66. Sandini M, Bernasconi DP, Ippolito D, Nespoli L, Bains M, Barbaro S, MD, Fior D, Gianotti L.
Preoperative computed tomography to predict and stratify the risk of severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy.
Medicine (Baltimore) **94**, 1152, 10.1097/MD.0000000000001152, (2015).
67. Sato A, Masui T, Nakano K, Sankoda N, Anazawa T, Takaori K, Kawaguchi Y, Uemoto S.
Abdominal contamination with *Candida albicans* after pancreaticoduodenectomy is related to hemorrhage associated with pancreatic fistulas.
Pancreatology **17**, 484-489, doi: 10.1016/j.pan.2017.03.007, (2017).
68. Schorn S, Nitsche U, Demir IE, Scheufele F, Tieftrunk E, Schirren R, Klaus S, Sargut M, Ceyhan GO, Friess H.
The impact of surgically placed, intraperitoneal drainage on morbidity and mortality after pancreas resection – A systematic review and meta-analysis.
Pancreatology **18**, 334-345, doi: 10.1016/j.pan.2018.02.013, (2018).
69. Schröder FF, Graaff F, Bouman DE, Brusse-Keizer M, Slump KH, Klaase JM.
The Preoperative CT-Scan Can Help to Predict Postoperative Complications after Pancreatoduodenectomy.
BioMed Research International, 824525, doi: 10.1155/2015/824525, (2015).
70. Schünke M, Schulte E, Schuhmacher U, Voll M, Wesker K.
Prometheus. LernAtlas der Anatomie. Hals und Innere Organe.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York. 216. 1. Auflage, (2005).
71. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, Friess H, Büchler MW.
Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results.
Br J Surg **92**, 547-556, doi:10.1002/bjs.4881, (2005).
72. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DH, Klimstra D, Conlon KC.
The Value of Splenic Preservation With Distal Pancreatectomy.
Arch Surg **137**, 164-168, PMID 11822953, (2002).
73. Singh AK, Gervais D, Mueller P.
Pancreatoduodenectomy: imaging and image-guided interventional treatment.
Semin Ultrasound CT MR **25**, 252-260, (2004).

74. Sledzianowski JF, Duffas JP, Muscari F, Suc B, Fourtanier F.
Risk factors for mortality and intraabdominal morbidity after distal pancreatectomy.
Surgery **137**, 180-185, doi: 10.1016/j.surg.2004.06.063, (2005).
75. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, Green DW, Jones KL, Ehlers JP, Linehan, D.
Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on
anastomotic failure in the Whipple procedure.
J Am Coll Surg **194**, 746-758 und 759-760, PMID 12081065, (2002).
76. Strasberg SM, Drebin J, Soper NJ.
Evolution and current status of the Whipple procedure: an update for gastroenterologists.
Gastroenterology **113**, 983-994, PMID 9287993, (1997).
77. Striebel H.
Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin. Für Studium und Ausbildung. 8. Auflage.
Schattauer Verlag. 5-5, (2013).
78. Sutcliffe RP, Battula N, Haque A et al..
Utility of drain fluid amylase measurement on the first postoperative day after
pancreaticoduodenectomy.
World J Surg **36**, 879-883, doi: 10.1007/s00268-012-1460-0, (2012).
79. Takahashi N, Takeuchi M, Sasaguri K, Leng S, Froemming A, Kawashima A.
CT negative attenuation pixel distribution and texture analysis for detection of fat in small
angiomyolipoma on unenhanced CT.
Abdom Radiol (NY) **41**, 1142-1151, doi: 10.1007/s00261-016-0714-y, (2016).
80. Tieftrunk E, Demir IE, Schorn S, Sargut M, Scheufele F, Calavrezos L, Schirren R, Friess
H, Ceyhan GO.
Pancreatic stump closure techniques and pancreatic fistula formation after distal
pancreatectomy: Meta-analysis and single-center experience.
PLoS One **13**, e0197553, doi: 10.1371/journal.pone.0197553, (2018).
81. van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik, TM, Obertop H, Gouma DJ.
Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after
pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant.
J Am Coll Surg **185**, 18-24, PMID 9208956, (1997).

82. Veillette G, Dominguez I, Ferrone C, Thayer S, Mc Grath D, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C.
Implications and Management of Pancreatic Fistulas Following Pancreaticoduodenectomy. The Massachusetts General Hospital Experience.
Arch Surg **143**, 476-481, doi: 10.1001/archsurg.143.5.476, (2008).
83. Wellner UF, Sick O, Olschewski M, Adam U, Hopt UT, Keck T.
Randomized controlled single-center trial comparing pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy after partial pancreaticoduodenectomy.
J Gastrointest Surg **16**, 1686-1695, doi: 10.1007/s11605-012-1940-4, (2011).
84. Wetzke M, Happle C.
BASICS Bildgebende Verfahren.
Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, München. 2. Auflage. 10-11, (2009).
85. Yamamoto T, Satoi S, Yanagimoto H, Hirooka S, Yamaki S, Ryota H, Kotsuka M, Matsui Y, Kon M.
Clinical effect of pancreatojejunostomy with a long-internal stent during pancreaticoduodenectomy in patients with a main pancreatic duct of small diameter.
Int J Surg **42**, 158-163, doi: 10.1016/j.ijsu.2017.04.056, (2017).
86. Yang YM, Tian XD, Zhuan Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT.
Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy.
World J Gastroenterol **11**, 2456-2461, PMID 15832417, (2005).
87. Yardimci S Kara YB, Tuney D, AttaallahW, Ugurlu MU, Dulundu E, YegenSC.
A simple method to evaluate whether pancreas texture can be used to predict pancreatic fistula risk after pancreaticoduodenectomy.
J Gastrointest Surg **19**, 1625-1631, doi: 10.1007/s11605-015-2855-7, (2015).
88. Yeo CL, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, Lillemoe KD, Pitt HA.
A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreatojejunostomy after pancreaticoduodenectomy.
Ann Surg **222**, 580-588, PMID 7574936, (1995).
89. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G.
User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability.
Neuroimage **31**, 1116-1128, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015, (2006).

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des Pankreas, des Ductus pancreaticus und der Papilla duodeni major.	3
Abbildung 2: CT-Bildgebung des Pankreas in axialer Schnittführung.	7
Abbildung 3: Partielle Duodenopancreatektomie nach Kausch-Whipple.	9
Abbildung 4: Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion.	10
Abbildung 5: Pankreaslinksresektion.	12
Abbildung 6: Neuerungen der ISGPS-Klassifikation von 2016.	15
Abbildung 7: ROI-Analyse.	30
Abbildung 8: Pankreasfistelrate.	32
Abbildung 9: Verteilung der Hauptdiagnosen im Patientenkollektiv.	36
Abbildung 10: Fistelklassifikation innerhalb der Gruppe „Whipple-OP“.	40
Abbildung 11: Fistelklassifikation in der Gruppe „Pankreaslinksresektion“.	41
Abbildung 12: ROC-Kurve der Leukozyten für POD1 und POD2.	48
Abbildung 13: ROC-Kurve der Amylase im Serum für POD1 und POD2.	50
Abbildung 14: Amylase aus der Drainagenflüssigkeit POD2.	51
Abbildung 15: ROC-Kurve für den Tag des Drainagenzuges.	52
Abbildung 16: ROC-Kurve für die Weite des Ductus pancreaticus in mm.	56

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hounsfield-Units je nach Gewebeart.	5
Tabelle 2: Fistelklassifikation nach ISGPF.	14
Tabelle 3: Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo.	24
Tabelle 4: ASA-Klassifikation.	24
Tabelle 5: Beispiel für die Berechnung des Pankreas-Milz-Index.	30
Tabelle 6: Zusammenfassung der radiologischen Datenanalyse.	31
Tabelle 7: Darstellung der patientenbezogenen Daten in den zwei untersuchten Gruppen (Fistel(ja)/Fistel(nein)).	34
Tabelle 8: Mittelwerte der HU, der Skewness sowie der Kurtosis für Patienten mit und ohne Diabetes.	35
Tabelle 9: Fistelraten innerhalb der Diagnosegruppen.	37
Tabelle 10: Fistelrate für unterschiedliche Lokalisationen des Adenokarzinoms.	37
Tabelle 11: Beschreibung tumorspezifischer Merkmale innerhalb der Gruppe „Adenokarzinom des Pankreas“.	38
Tabelle 12: Verteilung der unterschiedlichen OP-Arten.	39
Tabelle 13: Fistelraten innerhalb der OP-Arten.	40
Tabelle 14: Fistelrate für die unterschiedlichen Anastomosenarten.	41
Tabelle 15: OP-Variationen der Pankreaslinksresektion.	42
Tabelle 16: Mittlere OP-Dauer je nach Operationsart.	42
Tabelle 17: Perioperative Antikoagulation und Fistelrate.	43
Tabelle 18: Durchschnittliche Komplikationsanzahl in den untersuchten Gruppen.	44
Tabelle 19: Komplikationsanzahl je nach Fistelgrad.	44
Tabelle 20: Häufige fistelassoziierte Komplikationen.	45
Tabelle 21: Häufige fistelassoziierte Komplikationen nach Fistelgrad.	45
Tabelle 22: Fistelrate gemäß der Komplikationsgrade nach Clavien-Dindo.	46

Tabelle 23: Erregerspektrum in der Pankreasfistelgruppe.	47
Tabelle 24: Postoperativer Nachweis von Candida-Spezies und Enterococcus faecium in der Drainagenflüssigkeit.	47
Tabelle 25: Leukozytenwerte der ersten 2 postoperativen Tage.	48
Tabelle 26: Amylase aus dem Serum der ersten zwei postoperativen Tage.	49
Tabelle 27: Amylase aus der Drainage für die ersten zwei postoperativen Tage.	51
Tabelle 28: Tag des Drainagenzuges innerhalb der Gruppen.	52
Tabelle 29: Fistelrate für unterschiedliche Zeitpunkte des Drainagenzuges.	53
Tabelle 30: Ermittelte Cut-Off-Werte für die ersten zwei postoperativen Tage.	53
Tabelle 31: Radiologische Datenauswertung.	54
Tabelle 32: Fistelrate bei einer Gangweite ≤ 2 mm bzw. > 2 mm.	57
Tabelle 33: Ungünstige und günstige Faktoren bezüglich Pankreasfisteln.	76

11. Danksagung

Viele besondere Menschen haben während der langjährigen Arbeit an diesem Projekt einen wichtigen Beitrag geleistet. Ohne sie wäre ein Projekt wie dieses niemals zustande gekommen.

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Demir für die Übernahme und Betreuung meiner Dissertation bedanken.

Ganz besonders bedanke ich mich bei PD Dr. med. Braren, Dr. med. Fabian Lohöfer sowie Dr. med. Georgios Kaissis, die den Grundstein für den radiologischen Teil dieser Arbeit gelegt haben. Mein ganz herzlicher Dank und meine Wertschätzung gilt dabei insbesondere Dr. med. Georgios Kaissis, der zu diesem Projekt einen großen Beitrag geleistet hat. Ohne sein Engagement, seine Zeit und Hilfsbereitschaft wäre dieses Projekt niemals durchführbar gewesen.

Bei Herrn Carsten Jäger bedanke ich mich für die wertvollen Ratschläge in Hinblick auf den Umgang mit statistischen Daten und seine Hilfsbereitschaft.

Bei meiner Familie bedanke ich mich für die liebevolle Begleitung und die Unterstützung während dieser Lebensphase. Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mir ermöglicht haben diesen Lebensweg zu gehen und zu studieren.

Mein größter Dank gilt Alexander, der mir viel Geduld, viel Zeit und wertvolle fachliche Beratung für die Vollendung dieser Arbeit geschenkt hat.